

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

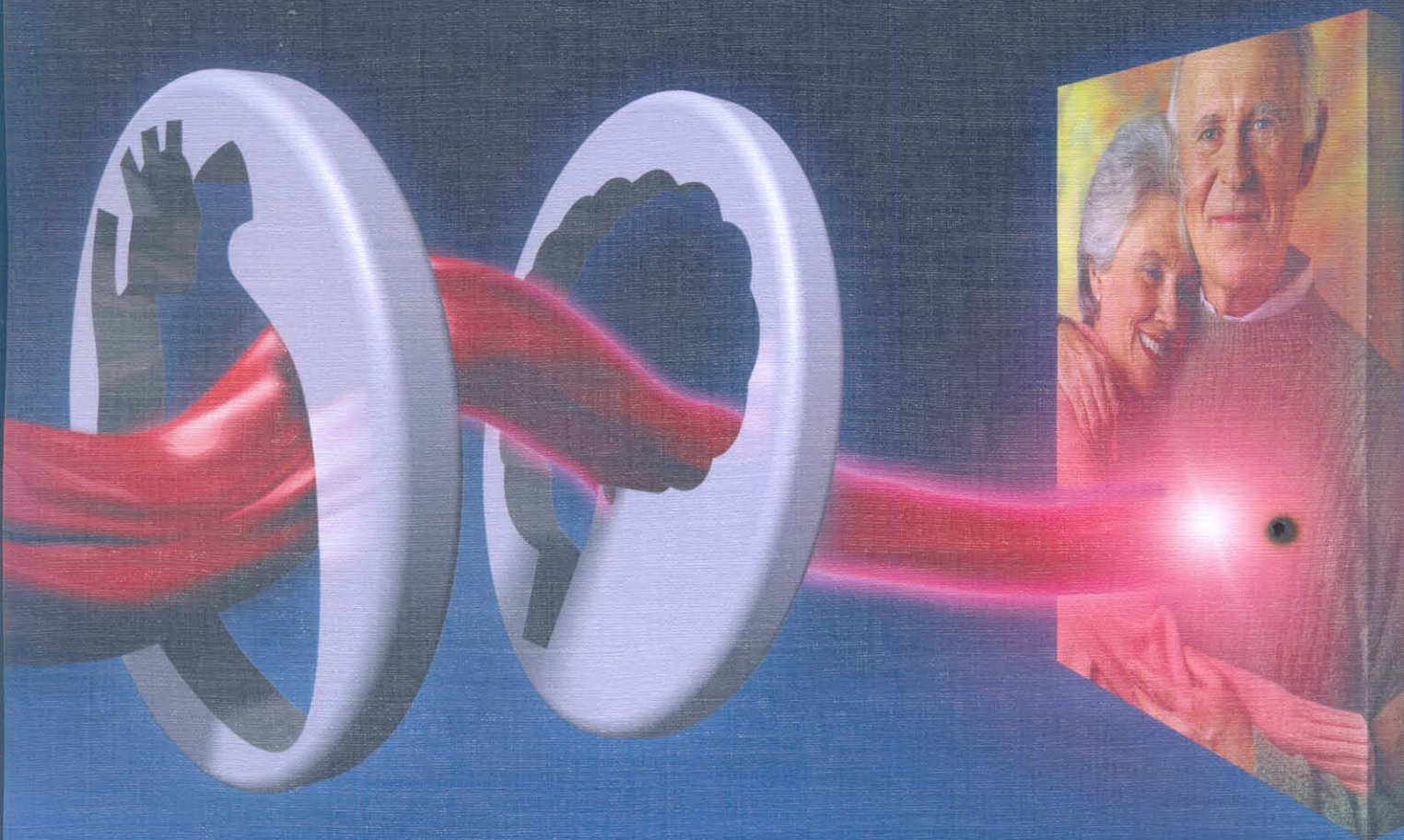


№2 2005

ПРОРЫВ В АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Плавикс™

КЛОПИДОГРЕЛЬ БИСУЛЬФАТ



Плавикс™ на **26%** надежнее,
чем аспирин, предупреждает такие
атеротромботические события, как
ишемический инсульт, инфаркт миокарда
и сосудистая смерть

* Исследование CAPRIE и метаанализ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Плавикс предупреждает 24 сосудистых осложнения на 1000 пациентов, леченных в течение года, в то время как аспирин – 19, таким образом, различие составляет 26%.


Group
sanofi aventis
Главное – здоровье

107045, Москва, Последний пер., д. 23, стр. 3 – Тел.: (095) 721 14 00 – Факс: (095) 721 14 11
101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1 – Тел.: (095) 926 57 03/11/24/35 – Факс: (095) 926 57 10/34

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№2
2005 г.

Учредитель:

ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Главный редактор
Белоусов Ю.Б.

Редакционная коллегия:

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

Издательская группа:

Научный редактор — Белоусов Д.Ю.
Корректор — Смирнова Л.Б.
Отв. за выпуск — Григорьев В.Ю.
Дизайн, верстка — Рябов Г.Ю.

Подписано в печать 26.09.2005 г.
Отпечатано в типографии «Копиринг»
Тираж 3700 экз.

Адрес редакции:
117105, г. Москва, ул. Нагатинская, 3«А»
e-mail: clinvest@mail.ru
Тел./факс: (095) 111-51-00

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ТЕХНОЛОГИИ

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных
оксациллиноустойчивыми стафилококками и энтерококками.
Роль гликопептидов и линезолида (обзор литературы)
(Гучев И. А.) 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические испытания с участием детей
(Грацианская А.Н.) 15

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Стандартные операционные процедуры Комитетов по Этике
(Малышева Е.А.) 19

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиологическое исследование противoinфек-
ционных лекарственных средств у новорожденных
с очень низкой массой тела при рождении
(Колбин А.С.) 26

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Возможности применения лизиноприла
при заболеваниях печени
(Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б.) 32

Клиническая фармакогенетика: тернистый путь внедрения
в клиническую практику

(Сычев Д.А.) 37

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Место ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента
в терапии хронической сердечной недостаточности
(Архипов В.В.) 44

Фармакокинетика левофлоксацина как основа режима
дозирования и оптимизации схем лечения

(Падейская Е.Н.) 55

Антиагреганты при заболеваниях периферических артерий:
доказательная база, международные рекомендации

(Архипов В.В.) 69

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных оксациллиноустойчивыми стафилококками и энтерококками. Роль гликопептидов и линезолида (обзор литературы)

И. А. Гучев

Терапевтическое отделение военного госпиталя МО РФ, г. Смоленск

Антибактериальная терапия (АТ) инфекционной патологии, даже при наличии доступа к широкому спектру антибактериальных препаратов (АП), в ряде случаев оказывается неэффективной. Игнорирование фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) особенностей препарата, нежелательные реакции (НР) и распространение устойчивых микроорганизмов лежат в основе ошибок химиотерапии.

Приведенное ниже клиническое наблюдение показывает, как неудачно выбранный с ФК точки зрения, препарат оказывается неэффективным, несмотря на адекватную ФД (активность против вызвавших инфекцию микроорганизмов) [34].

Пациент 28 лет поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) через 3 суток после первичной хирургической обработки колотой раны грудной клетки. Поводом для госпитализации послужило развитие пневмонии, контралатерального ателектаза доли лёгкого, сепсиса и респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Назначена АТ тейкопланином и имипенемом. Из крови и бронхиального аспирата выделен *Staphylococcus aureus*, устойчивый к оксациллину (ORSA) и чувствительный к гликопептидам. Эмпирическая АТ и искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) продолжались в течение 18 сут. На этом фоне отмечено незначительное улучшение состояния, но сохранялась гипертермия, инфильтрация, гипоксемия и лейкоцитоз. При бактериологическом исследовании выделены чувствительный к гликопептидам ORSA и множественно-устойчивая *Pseudomonas aeruginosa*. Произведена коррекция АТ, назначен ванкомицин с колистином. Через 9 сут, на фоне сохраняющихся признаков инфекции, определена персистенция ORSA и исчезновение *P. aeruginosa*. После исключения других причин лихорадки, выдвинута гипотеза о связи неэффективности АТ с плохим проникновением гликопептидов в лёгочную ткань. Пациент переведен на хинупристин/далфопристин и вскоре наступило выздоровление.

Данный пример демонстрирует необходимость осознанного применения АП. Очевидно, что, выбирая препарат, врач должен исходить не только из заявленного

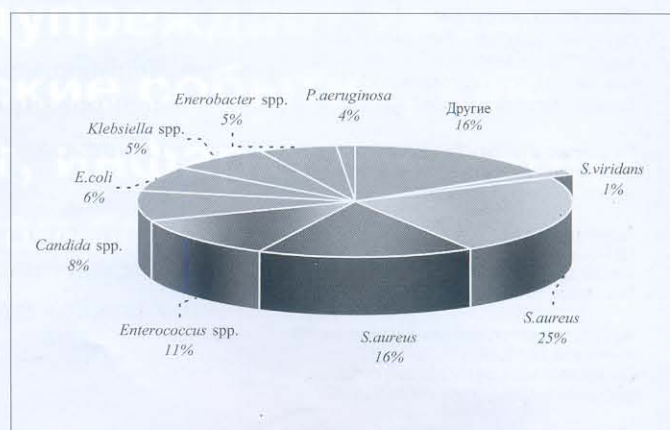
спектра его активности и предполагаемой этиологии заболевания. Без учёта ФК и ФД параметров, их сопоставления с имеющимся очагом инфекции терапия часто обречена на неудачу.

Этиология нозокомиальных инфекций

Грамположительные микроорганизмы являются ключевыми возбудителями нозокомиальной инфекции (НИ). По данным Национальной системы США по мониторингу НИ (National Nosocomial Infections Surveillance System), с 1992 по 2003 г. стафилококки ведущие возбудители пневмонии, катетер-ассоциированных инфекций (КАИ) и поверхностных инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) [20]. На долю коагулазоотрицательных стафилококков (КОС), *S. aureus* и *Enterococcus* spp. приходится 50–60% случаев нозокомиальной бактериемии (рис. 1) [35, 62, 112].

Нозокомиальная пневмония. Этиологическая структура нозокомиальной пневмонии (НП) преимущественно представлена грамположительными и грамотрицательными аэробами. Из первых особое значение при ранней, развившейся в первые 5–7 суток пребывания в стационаре НП, имеют *Streptococcus pneumoniae* и чувствительные к оксациллину (метициллину)

Рис. 1
Этиология нозокомиальных бактериемических инфекций в США [35]



S. aureus (OSSA). В более поздние сроки увеличивается вероятность инфекций, вызванных госпитальными штаммами *S. aureus*, часто устойчивыми к оксацилину. ORSA – частый возбудитель НП у лиц, находящихся более недели на ИВЛ (НП_{ИВЛ}) или/и получающих антибактериальную терапию [7, 29, 59, 95].

Инфекции кожи и мягких тканей, поверхностные инфекции области хирургического вмешательства, остеомиелит. Микрофлора ран практически всегда представляет ассоциацию микроорганизмов. Наиболее характерными возбудителями инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) и ИОХВ, ассоциированных с кожными покровами являются: *S. aureus* (39,9%), КОС (4,2%) и грамотрицательные бактерии [67]. Вероятность участия в инфекционном процессе кишечной микрофлоры (Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp.) увеличивается при поражениях, локализованных в области таза, промежности, нижней половины живота и ягодиц. Важную роль при длительно существующих трофических язвах, например у больных с сахарным диабетом, играют энтерококки, *S. aureus* и *P. aeruginosa*, причём наличие последнего определяет наиболее неблагоприятный прогноз [121].

Подобный этиологический пейзаж наблюдается при остеомиелите, где ключевыми возбудителями являются MSSA (52%), ORSA (2%), КОС (14%) и *Pseudomonas aeruginosa* (4,4%). Основное, с точки зрения терапии, значение имеет синегнойная инфекция, с которой связано наибольшее количество рецидивов и ампутаций [130].

Ожоговые раны. Источником первичной контаминации ожоговой раны считают микрофлору желудочно-кишечного тракта, которая меняется в течение нескольких суток после поступления пациента в стационар и кожной аутофлоры [68, 143]. Основными возбудителями инфекционных осложнений термической травмы являются стафилококки: КОС и *S. aureus*, на долю которых приходится до половины и более случаев инфицирования. Вторым по частоте возбудителем является *P. aeruginosa* [71, 80]. Грамположительная флора преобладает в первые сутки после травмы, однако через 5-6 дней отмечается усиленная контаминация ран грамотрицательными бактериями [91].

Катетер-ассоциированные инфекции. Из всех бактериемических инфекций, развившихся в стационаре, до трети эпизодов приходится на долю КАИ [107]. Вскоре после установки катетера, на его внутренней поверхности формируются биоплёнки грамположительных бактерий, в основном КОС, *S. aureus* и энтерококков (*Enterococcus faecalis* и *E. faecium*), которые и являются основными возбудителями инфекции [17, 40, 42, 110, 112]. Следует отметить, что формирование биоплёнок осложняет проведение АТ и, в случае невозможности удаления катетера (клапана, имплантата), требует удлинения сроков лечения.

Сепсис. Существующее понятие о сепсисе предполагает его наличие при любом инфекционном заболевании, течение которого характеризуется как тяжёлое. Возбудителями являются бактерии и грибы, однако >95% приходится на долю первых. Роль грибов возрастает у лиц с глубокой иммунодепрессией. Хотя в подавляющем числе случаев бактериемия при сепсисе является мономикробной, в 6-21% случаев, главным образом, у лиц с тяжёлой сопутствующей патологией, выделяется более 1 микроорганизма (табл. 1).

Данные Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) свидетельствуют, что с 1979 по 1987 гг. основными возбудителями сепсиса являлись грамотрицательные бактерии. В последующем, благодаря применению эффективных средств лечения грамотрицательных инфекций стало очевидным преобладание грамположительных микроорганизмов [98].

В настоящее время среди лидирующих возбудителей высок удельный вес *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*. Наибольшее значение они имеют у лиц пожилого возраста, чаще при пневмонии и урогенитальных инфекциях [88].

Грамположительные микроорганизмы преобладают у лиц молодого возраста, а также при КАИ, эндокардите, абдоминальном сепсисе у лиц, находящихся на перитонеальном диализе, а также у пациентов с нейтропенией и реципиентов костного мозга, почек и печени. О ведущей роли грамположительных возбудителей при нейтропении свидетельствуют отечественные данные. Из 105 выделенных в клинике НИИ гематоло-

Таблица 1

Этиология сепсиса в зависимости от локализации очага инфекции

Локализация первичного очага	Вероятные патогенные микроорганизмы
Ангиогенные инфекции	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.
Средостение	Enterobacteriaceae, анаэробы
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	Enterobacteriaceae (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>), <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , редко <i>P. aeruginosa</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, Enterobacteriaceae (чаще <i>K. pneumoniae</i>), <i>S. aureus</i>
Брюшная полость	Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i>), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i>
Инфекции мочевыводящих путей	Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i>), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida albicans</i>
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , КОС (<i>S. pyogenes</i>), Enterobacteriaceae, <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>

гии и трансфузиологии МЗ и СЗ РФ штаммов, грамположительные микроорганизмы составили 81,9% (от 75 до 86,6% в разные годы): *S. epidermidis* — 59,3%, *S. aureus* — 16,3% (25% ORSA), *E. faecalis* — 8,1% случаев, *S. pneumoniae* — 4,7% [5]. Аналогичная ситуация наблюдается и в других центрах. По данным гематологического научного центра РАМН этиологическая структура бактериемических инфекций на 74-77% представлена грамположительными бактериями. Из них, на долю КОС приходится 62-66% (в том числе из них 40 — 55% оксациллиноустойчивый *S. epidermidis* (ORSE)) [2].

Серьезную проблему при проведении иммуносупрессивной терапии (онкология, трансплантология) представляют инфекционные осложнения, вызванные группой зеленящих стрептококков. Выявленные факторы риска: глубокая нейтропения, применение высоких доз цитозина арабинозида, оральная мукозит, профилактика триметопримом/сульфаметоксазолом или фторхинолоном, использование антацидов и блокаторов H_2 -рецепторов [36, 131], при наличии быстро прогрессирующего, сопровождающегося РДСВ или почечной недостаточностью инфекционного осложнения, требуют исключения данной инфекции, так как с ней связано наибольшее количество летальных исходов при неадекватной АТ [56].

Устойчивость к антибактериальным препаратам

Несмотря на наличие в арсенале врачей большого количества АП, лечение НИ часто затруднено. Это, в первую очередь, связано с широким распространением резистентных микроорганизмов. Одной из проблем является распространение стафилококков, устойчивых к оксациллину. Данный механизм резистентности опосредован синтезом дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) 2а, кодируемого геном *mecA*, который входит в состав подвижного генетического элемента (*staphylococcal cassette chromosome mec*) *SCC mec*. В непосредственной близости располагаются гены, детерминирующие устойчивость к макролидам (*ermA*) и аминогликозидам (например, *aadD*), что определяет высокую вероятность ассоциированной устойчивости [1, 101].

Впервые ORSA был выделен в 1961г. [60]. Его распространение произошло относительно быстро. Так, в ОПИТ Великобритании частота ORSA инфекций с 1993 по 2000 гг. увеличилась с 1 до 42% [84, 107]. На настоящий момент высокий уровень инфекций, ассоциированных с ORSA, отмечается во всех странах, составляя от числа нозокомиальных стафилококковых инфекций 51% в США и 70% в Японии [9, 17]. В Российской Федерации опубликованы результаты двух многоцентровых исследований, выполненных в 1995-1996 гг. в 10 стационарах Москвы и Санкт-Петербурга [4] и в 2000-2001 гг. в 17 стационарах 14 городов России [1]. Частота выделения ORSA в первом случае составила 0-40% (в среднем 9,5%),

во втором от 0 до 89,5% (в среднем 33,5%). Максимальная вероятность ORSA инфекции наблюдалась в ожоговых (78%), травматологических (42%), онкогематологических отделениях и в ОПИТ (55%). Частота ORSA в общехирургических и терапевтических отделениях составила 11% и 8% соответственно [1, 5].

Ещё чаще устойчивость к оксациллину определяется у КОС, в частности *S. epidermidis*. Поскольку основными факторами риска ORSE является длительность пребывания в стационаре более 3 сут, проведение АТ, наличие злокачественного новообразования и ятрогенная иммуносуппрессия, вполне предсказуема и вероятность резистентности в различных условиях [17, 69, 145]. Так, при КАИ в ОПИТ и других отделениях крупных стационаров, частота ORSE превышает 70% и 64% соответственно. Но и подтвержденная чувствительность не всегда должна восприниматься однозначно. Инфекция может быть обусловлена несколькими клонами *S. epidermidis*, имеющими различный уровень минимальной подавляющей концентрации (МПК) [120, 134]. Распространенность ORSE и феномен гетерогенности поднимают логичный вопрос о целесообразности применения при тяжелой стафилококковой инфекции АП, не активных против ORSE [120].

В течение многих лет основными препаратами, применяемыми при ORSA/ORSE инфекциях, были гликопептиды. Расширение показаний к их применению, использование в животноводстве, наряду с ростом потребления цефалоспоринов, привело, в середине 80 годов, к распространению ванкомициноустойчивых энтерококков (VRE¹) [76, 132].

Роль VRE наиболее актуальна у пациентов с иммуносупрессией [47, 61, 82]. Развитие инфекции характерно для пациентов носителей VRE, страдающих лейкемией, гематосаркомой, а также реципиентов костного мозга. При глубокой нейтропении переход носительства в инфекцию наблюдается с частотой до 24% и более [47, 61]. По данным одного из исследований, частота генерализованной VRE инфекции у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток составила 4,3% (12/281). К 73 суткам все пациенты погибли, хотя смертельные исходы, по мнению авторов, вряд ли связаны с VRE [11].

В настоящее время влияние VRE на эпидемиологию НИ в России не доказано. Однако говорить об особой, отличной от других стран динамике эпидемического процесса вряд ли правомерно. Отрицательное влияние на эпидемиологическую ситуацию оказывает распространенность в России энтерококков со сниженной чувствительностью к ампициллину (66,1% — у *E. faecium* и 7% — у *E. faecalis*) и гентамицину (69,5% у — *E. faecium* и 44,7% — у *E. faecalis*) [32]. На этом фоне приме-

¹ Устойчивость к ванкомицину преимущественно распространена среди *Enterococcus faecium* (95% в США). *E. casseliflavus/flavescens* и *E. gallinarum* характеризуется природной устойчивостью к ванкомицину, но крайне редко могут рассматриваться как истинные возбудители инфекции

нение традиционной антиэнтерококковой комбинации становится небезопасным, стимулируя назначение ванкомицина или комбинации цефалоспоринов с аминопенициллином. В ходе подобной терапии можно ожидать селекции VRE у носителей [50] и последующей генерализации инфекции [47, 61].

В отличие от энтерококков, устойчивость к гликопептидам среди стафилококков долгое время не обнаруживали. Впервые данный феномен был описан у KOC [122] и в настоящее время широко представлен среди *S. haemolyticus*, в меньшей степени — *S. epidermidis* (VRSE) [117, 118, 136]. В последнее время мы становимся свидетелями распространения устойчивости к ванкомицину среди *S. aureus*. Возможность передачи плазмиды, кодирующей детерминанты устойчивости от энтерококков стафилококкам, была доказана в эксперименте [96]. В 2002 г. с небольшим интервалом появились два сообщения о выделении клинических штаммов *S. aureus* с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину (VRSA). Всего же до марта 2005 г. сообщено о 4 случаях VRSA инфекции. В 3 случаях обнаружен характерный для VRE ген *vanA* [19, 18, 23], 4-й случай подробно не описан.

На практике чаще приходится иметь дело с умеренно устойчивыми *S. aureus* (VISA — vancomycin intermediate *S. aureus*). В данном случае снижение чувствительности к ванкомицину, вероятно, обусловлено активацией синтеза пептидогликана. Клеточная стенка у рассматриваемых штаммов (МПК_{van} методом микроразведений 8–16 мкг/мл, Е-тест ≥ 6 мкг/мл) утолщена, что затрудняет проникновение препарата к чувствительной мишени [48, 54, 94]. В настоящее время инфекции, вызванные VISA, встречаются редко. В США с 1997 по 2001 гг. выявлено 8 клинических случаев VISA инфекции, в большинстве случаев у пациентов, инфицированных ORSA и длительное время получавших ванкомицин [23, 41], 1 случай подтвержден в Великобритании [108]. Отсутствие достаточного клинического материала не позволяет убедительно говорить об отрицательном влиянии умеренной устойчивости на результаты лечения. Но результаты эксперимента на модели гематогенной легочной VISA инфекции, воспроизведенной на иммунодефицитных мышах, показали, что эффективность ванкомицина и тейкопланина не отличалась от таковой плацебо. В тоже время, благоприятный прогноз при лечении линезолидом достиг 85%, превысив 40–45% выживаемость в группах сравнения [144].

Не совсем ясную, с клинической точки зрения, проблему представляют штаммы *S. aureus*, характеризующиеся вариабельной МПК. Впервые о подобной особенности микроорганизма было сообщено в 1996 г. [54], хотя 2 штамма идентифицированы в коллекции 1987–1989 гг. [114]. Анализируя² причину неэффективности ванкомицина при послеоперационной пневмонии японские исследователи установили, что из штамма ORSA с частотой 10^{-6} выделялись субклоны, культивируемые на обогащенной питательной среде с содержанием 8 мкг/мл ван-

комицина [54]. В ходе серийных пассажей hVISA в среде, содержащей различные концентрации ванкомицина, отмечалась селекция субпопуляций с характерной для VISA МПК. Это предполагает возможность селекции VISA *in vivo* у пациентов, получающих ванкомицин [52].

Внедрение популяционного анализа (метод идентификации гетерорезистентных клонов *S. aureus* — hVISA) позволило установить их наличие во Франции (13/48 штаммов hVISA, выделенных от пациентов после пересадки печени, лечение ванкомицином эффективно) [13], Японии [52] и других странах, в том числе Восточной Европы [104]. В ряде случаев показано их отрицательное влияние на результаты лечения [10, 24, 53, 54, 63, 137]. Так, в группе пациентов с hVISA бактериемией летальность на 34% (44% vs. 10%) превышала показатель контрольной группы [24]. Крайне низкой эффективностью характеризовалось лечение hVISA инфекций костей и суставов. В этой группе неэффективность ванкомицина составила 86% (12/14). В тоже время лечение ORSA инфекции, при отсутствии hVISA, оказалось неэффективным только в 20% (1/5) случаев. Отметим, что ценность представленных результатов не ясна, так как 12 из 14 пациентов, терапия у которых расценивалась как неэффективная, имели имплантированные конструкции. Единственный случай неэффективности в группе сравнения также отмечался у пациента с установленным имплантатом. При его отсутствии, в 4 случаях, терапия являлась эффективной [10]. Эти факты, наряду с отсутствием унифицированной методики идентификации hVISA, осложняют оценку влияния гетерорезистентных штаммов на результаты АТ гликопептидами [85].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

"Для чрезвычайной болезни - чрезвычайные средства"³

"Лучше пользоваться лекарствами в начале заболевания, нежели в последний момент"⁴

Своевременность и адекватность АТ

Выбор режима АТ определяется тяжестью процесса, локализацией источника инфекции и условиями её возникновения (внебольничная или госпитальная, на фоне или в первые месяцы после проведения АТ). С практической точки зрения мы рассматриваем 2 возможных варианта АТ. С одной стороны это назначение АП узкого спектра действия, к которым чувствительно большинство приобретенных во внебольничных условиях

² Используется метод популяционного анализа. Среды с содержанием 4–6 мкг/мл ванкомицина или 5 мкг/мл тейкопланина, или Е-тесты [27, 52, 53, 127]

³ Гиппократ (Энциклопедия мысли. Кн. 2.-СПб.: Респекс, 2000. 592 с.)

⁴ Публий Сир (там же)

возбудителей. Иной подход используется при инфекции, вызванной возможно антибиотикоустойчивыми возбудителями. Так как неудача АТ и каждая дальнейшая замена препарата ухудшают прогноз, требуется применение АП, перекрывающих спектр наиболее вероятных возбудителей (категория доказательности D) [33].

Вывод о необходимости раннего начала соответствующей предполагаемому возбудителю АТ находит подтверждение во многих исследованиях. При ретроспективной оценке влияния неадекватной АТ на выживаемость 707 пациентов ОПИТ с сепсисом различного происхождения и этиологии, была установлена чёткая связь между адекватностью ранней АТ и исходами (рис. 2) [138].

Преимущества адекватной АТ подтверждены в рамках исследования MONARCS (моноклональный антифактор некроза опухоли при сепсисе) [89]. Летальность в группе неадекватной и адекватной АТ составила 43 и 33% ($P < 0,001$) соответственно. Наибольший положительный эффект отмечался у пациентов, инфицированных грамположительными бактериями, *Escherichia coli*, а также при наличии септического шока. В этих случаях абсолютное снижение летальности достигло 5% (с 22 до 17%). В то же время, АТ оказывала менее выраженный положительный эффект при синегнойной инфекции, что объясняется недостаточным числом участников исследования. Положительная динамика прослеживалась и в подгруппе, не получающей исследуемый препарат. Здесь летальность при раннем назначении адекватной АТ снизилась на 38% (отношение рисков (ОР) = 1,4).

Показано, что при ошибке в выборе АП (чаще при неизвестном источнике сепсиса), отмечается значительное повышение летальности (ОШ = 4,1) [133, 146]. По данным J. Valles и соавт., выживаемость пациентов с септическим шоком, получающих неадекватную АТ, не превышала 20% [133]. Подобная картина прослеживается и в проспективном исследовании L. Leibovici. Подтвердив положительную роль адекватной стартовой АТ при септическом шоке (снижение летальности с 84,7 до 74,9%) [77] или при его отсутствии (34 и 20%), авторы наблюдали и более ранние сроки разрешения процесса [78]. Это соответствует результатам, полученным G. Behrendt (летальность пациентов с сепсисом 15,8 vs. 28,7%) [12] и S. Harbarth с соавт. [49]. В последнем случае при неадекватном режиме АТ выявлено повышение летальности при тяжёлом сепсисе и в раннюю фазу септического шока с 24% (168/693) до 39% (82/211) (отношение шансов 1,8; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,2 до 2,6).

В большинстве случаев была выявлена устойчивая связь между определенными возбудителями и исходом септического шока. Наибольшее число случаев неадекватной АТ и летальных исходов наблюдается при синегнойной инфекции [98].

Представления о связи адекватности АТ и летальностью при грамположительной инфекции не столь однозначны, хотя большинство исследователей указы-

Влияние неадекватной антибактериальной терапии на летальность при сепсисе



вают на улучшение прогноза при проведении адекватной терапии [28, 45, 89]. При анализе более 10 тыс. случаев НИ в 1417 ОПИТ оказалось, что летальность, связанная с ORSA, превышала таковую при инфекциях, вызванных OSSA (49-55% vs. 22-32%). Отмеченное в исследовании трёхкратное повышение летальности при ORSA НП было связано с ошибочным назначением препаратов, неактивных против данного микроорганизма, например бета-лактамов [58]. При сравнении затрат, связанных с лечением больных ангиогенными инфекциями, было показано, что лечение инфекций, вызванных резистентной флорой, увеличивает материальные затраты в 3 раза [6]. В процессе поиска аргументов за необходимость раннего начала адекватной АТ стафилококковой инфекции представляются интересными результаты работы T. Lodise и соавт. [86]. Показано, что наилучшие показатели выживаемости при бактериемической *S. aureus* инфекции наблюдаются при начале адекватной АТ в первые 44,75 часа (рис. 3). При отсрочке введения препарата, что характерно для ORSA инфекции (42/48 случаев в отсроченной терапии), наблюдается резкое повышение летальности. К сожалению, коррекция АТ уже не влияет на ситуацию.

Помимо данных, поддерживающих теорию успеха при раннем начале адекватной АТ, следует напомнить и об альтернативной точке зрения. Так, отсутствие различий между своевременной или отсроченной на 2 суток адекватной АТ при ORSA бактериемии было продемонстрировано в небольшой по объёму ретроспективной работе S.-H. Kim и соавт. [66]. Определённую роль в отсутствии различий авторы видят в том, что грамположительные инфекции не столь быстро ведут к развитию тяжёлого сепсиса и шока [39, 111]. Очевидно, что ранняя летальность связана с физиологическим феноменом "point of no return", наблюдаемому у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией. В этом случае далеко зашедшие морфо-функциональные изменения несовместимы с жизнью, а реакция на АТ в первые 1-2 суток мало заметна [43].

В отличие от *S. aureus* инфекций, где большинство работ подтверждают положительное влияние ранней адекватной АТ на выживаемость и длительность лечения, необходимость целенаправленной терапии при энтерококковой инфекции не определена. То, что энтерококки ухудшают результаты АТ интраабдоминальных инфекций впервые было показано *R. Burnett и соавт.* [15]. По данным последующих исследований, летальность в случаях связанных и несвязанных с энтерококками составила 21 и 4% [123]. Важно, что замена антибактериального препарата, выполненная в соответствии с результатом интраоперационной микробиологической диагностики, не повлияла на течение процесса [126], а устойчивость *E. faecium* к ванкомицину ассоциировалась с ростом летальности при бактериемической инфекции (выживаемость в группе VSE — 59%, в группе VRE — 24% ($P=0,009$)) [129].

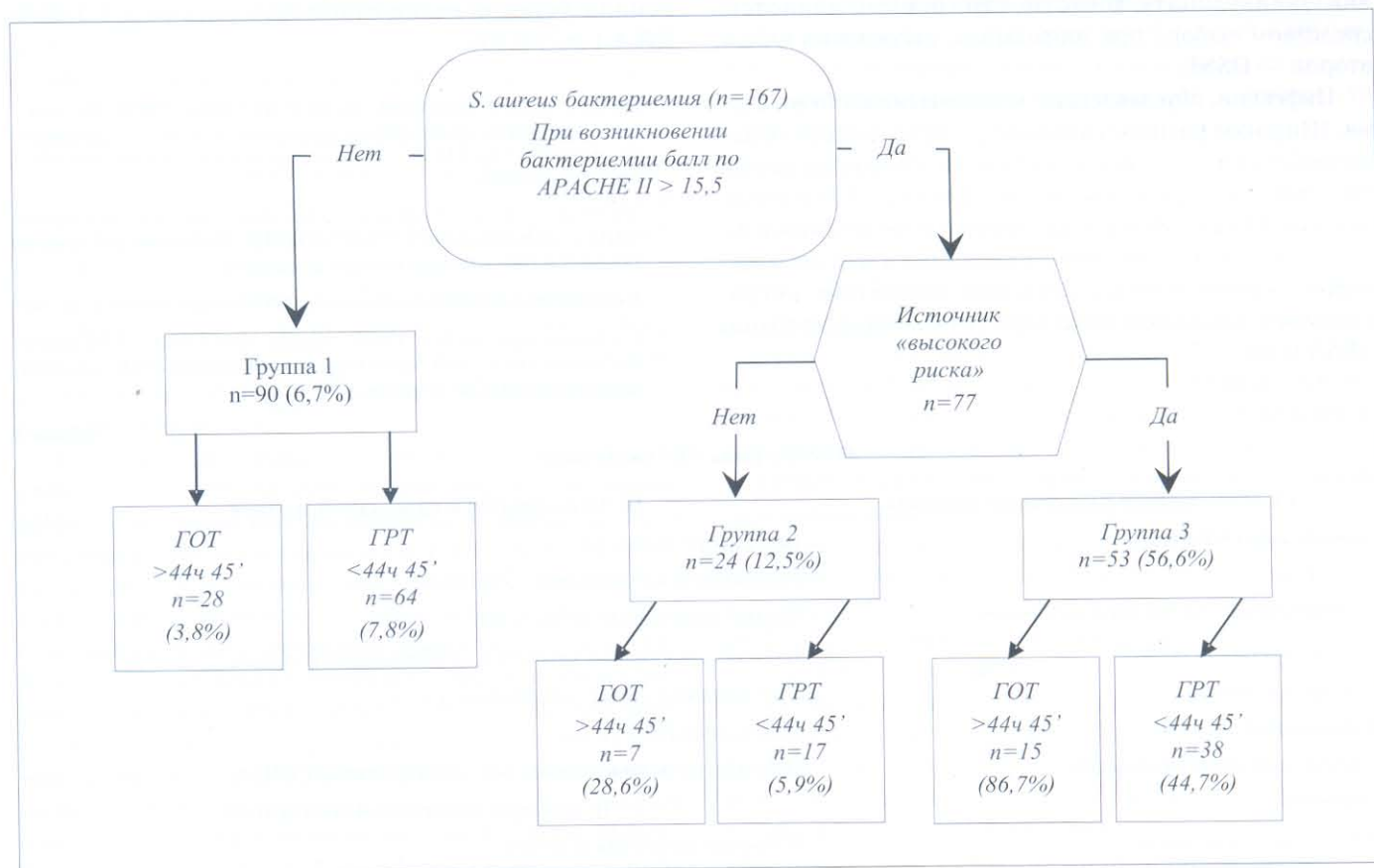
Приведенные данные подтверждают, что возрастающая с утяжелением состояния летальность требует раннего начала "деэскалационного" режима терапии [8, 14, 55]. В первую очередь это касается лиц пожи-

лого возраста, часто имеющих сопутствующую патологию [33]. С современных позиций нельзя считать обоснованным постепенное наращивание интенсивности терапии тяжелой инфекции за счёт расширения спектра применяемых АП. Подобная тактика (эскалационная терапия) рассматривается как приемлемая исключительно в случаях нетяжелой инфекции, развившейся в эпидемиологически благоприятных условиях без предшествующей АТ цефалоспоридами III поколения и фторхинолонами, а также инфекции, подлежащей радикальной хирургической санации или длительно текущей, не угрожающей жизни пациента.

Поэтому, одно из правил АТ гласит: "максимально ранняя, начатая после выявления тяжелого сепсиса или септического шока адекватная АТ снижает риск летального исхода, а фактор эффективности и безопасности пациента должен доминировать над фактором стоимости". В данном случае применение препаратов, перекрывающих весь спектр потенциальных возбудителей, проводится до получения данных бактериологического исследования, после чего возможна коррекция АТ. Внедрение генетических

Рис.3

Исходы стафилококковых бактериемических инфекций
в зависимости от времени начала адекватной АТ и исходной тяжести состояния



ГОТ—группа отсроченной терапии (отсчёт от момента манифестации бактериемии), ГРТ — группа ранней терапии, % уровень ассоциированной с инфекцией летальности. Источник инфекции "высокого риска" сопровождается летальностью $\geq 10\%$: трофическая язва, ИКМТ, костно-суставной очаг, эндоваскулярный источник инфекции, инфекция центральной нервной системы, абдоминальная и лёгочная инфекция, криптогенная инфекция. Основная причина позднего начала адекватной АТ — ORSA (ОШ = 8,3; 95% ДИ 2,6 - 16,8), ХОБЛ (ОШ = 3; 95% ДИ 1,3 - 7,3) и возникновение *S. aureus* бактериемии вне ОРИТ (ОШ, 3,7; 95% ДИ 1,7 - 7,8)

и иммунологических экспресс-методов идентификации бактерий и маркеров их устойчивости позволит более рационально назначать лечение уже в ближайшем будущем.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА

Инфекции, обусловленные чувствительными возбудителями. Антибактериальная терапия грамположительной инфекции, развившейся в благоприятных условиях⁵, не представляет особых трудностей. Препаратами выбора являются беталактамы, устойчивые к действию пенициллиназ. При лечении стрептококковых инфекций в большинстве случаев сохраняется эффективность пенициллина, хотя в ряде случаев (нейтропения), несмотря на возможную чувствительность возбудителя, в качестве препаратов выбора для стартовой терапии выступают карбапенемы или цефалоспорины IV поколения.

Различий в клинической эффективности пенициллиназоустойчивых и ингибиторозащищённых пенициллинов, а также цефалоспоринов при стафилококковой инфекции не описано. Однако, учитывая необходимость введения высоких (8–12 г/сут) доз оксациллина, предпочтение следует отдавать другим беталактамам, например цефазолину и амоксицилину/клавуланату. В частности, первый является средством выбора при инфекциях, вызванных OSSA, второй — OSSE.

Инфекции, обусловленные устойчивыми возбудителями. Широкое распространение резистентности ограничивает потенциальные возможности беталактамов. Наличие представленных в табл. 2 и 3 [33, 125 с модификацией] факторов риска, требует применения альтернативных средств. Это справедливо и для случаев внебольничного происхождения инфекции, когда в анамнезе выявляются факторы риска инфицирования ORSA [116].

Лечение грамположительных инфекций, вызванных устойчивыми к оксациллину стафилококками, до недавнего времени ограничивалось назначением ванкомицина или при нетяжёлой инфекции триметоприма/сульфаметоксазола, часто в сочетании с рифампицином [87]. Применяемый у лиц без нарушения функции почек в дозе 30 мг/кг/сут⁶ 1–2 раза в сутки, ванкомицин обеспечивает высокий уровень выздоровления при нетяжёлой грамположительной⁷, в том числе устойчивой к оксациллину инфекции⁸ [26]. В тоже время его эффективность при эндокардите [22, 79] и остеомиелите [130], вызванных OSSA, существенно ниже, чем беталактамов. Это связано с особенностями ФД препарата, в частности с более медленным бактерицидным эффектом [16] и низкой пенетрацией в ткани. Одним из примеров, демонстрирующих различия эффективности беталактама и ванкомицина при лечении бактериемической OSSA пневмонии, является исследование *C. Gonzalez и соавт.* [46], где летальность среди пациентов, получавших ванкомицин, составила 47%, а клотаксиллин — 0%. Подтверждение низкой эффективности ванкомицина при OSSA инфекции получено в исследовании *B. Kopp* [72]. Не подлежит сомнению более высокая частота рецидивов при пролеченном ванкомицином стафилококковом остеомиелите (при сравнении с беталактами отношение рисков — 2,5; 95% ДИ 1,1–5,7) [130].

⁵ Низкая частота инфекций, вызванных ORSA, ORSE по данным локального мониторинга, отсутствие в анамнезе указаний на носительство ORSA, а также предшествующего лечения цефалоспорины

⁶ Метод постоянной инфузии обеспечивает высокие показатели плато концентрации (20–25 мкг/мл) [142], требуемые для лечения тяжёлой и OR стафилококковой инфекции

⁷ Требуемая равновесная концентрация для OSSA инфекции — 5–10 мкг/мл

⁸ Требуемая равновесная концентрация при ORSA эндокардите, остеомиелите, бактериемии, пневмонии >10 мкг/мл, предпочтительно 20–25 мкг/мл [79, 90]

Факторы риска ORSA инфекции

Таблица 2

IA. Относящиеся к состоянию пациента	IB. Относящиеся к проводимой терапии
Колонизация ORSA	Предшествующая АТ
Ожирение	Пребывание в стационаре ≥2 недель
Терминальные стадии болезней почек	Частые инвазивные процедуры
Цитостатическая терапия	Наличие сосудистых катетеров, особенно центральных
Сахарный диабет	Пребывание в домах длительного ухода
Спинальные больные	Длительная ИВЛ
Печёночная недостаточность	Нахождение в отделениях, контаминированных ORSA
Анергия	II. Факторы риска летального исхода
Открытые хронические раны	Источник инфекции в лёгких
	Неизвестный источник инфекции
	Шок
	Индекс по шкале APACHE III ≥60
	Возраст ≥65 лет

Таблица 3

Факторы риска VRE инфекции

IA. Факторы риска VRE в отделении	IB. Индивидуальный факторы риска VRE
Широкое использование АТ Некачественная бактериальная диагностика и система оповещения Нераспознанное носительство Обсеменённость окружающей среды Неадекватная система мытья рук и барьерных мероприятий Внутри-/межгоспитальное перемещение колонизированных пациентов	Предшествующее применение ванкомицина, антибактериальная полихимиотерапия, включающая цефалоспорины III поколения, антианаэробные препараты Длительная предшествующая терапия ванкомицином Нахождение вблизи от контаминированного пациента Наличие трансплантатов (вентрикулярный шунт, шунт для хронического диализа, др.) Иммуносупрессия Длительное пребывание в ОРИТ, длительная ИВЛ Установленное носительство VRE Длительное пребывание в стационаре до проведения хирургического вмешательства Длительный медицинский уход (хосписы)

На этом фоне встаёт вопрос о необходимости применения альтернативных препаратов. Целесообразность их применения обусловлена, в первую очередь, ФД и ФК преимуществами. Так, накопление одного из представителей анти-ORSA препаратов — линезолида в периепителиальной альвеолярной жидкости превышает сывороточное содержание в $2,3 \pm 1,6$ – $4,2 \pm 1,4$ раза. Высокая пенетрирующая способность обеспечивает концентрацию в лёгких около 33 мкг/мл и в сыворотке — 12,0–13,0 мкг/мл. Эти значения перекрывают МПК энтерококков и стафилококков вне зависимости от их устойчивости к гликопептидам и другим препаратам. С другой стороны, средняя концентрация ванкомицина в лёгочной ткани составляет 9,6 мг/кг через 1 час и 2,8 мг/кг через 12 час после введения (при сывороточной концентрации 40,6 мкг/мл и 6,7 мкг/мл) [30]. Ещё более низкие концентрации наблюдаются и в периепителиальной альвеолярной жидкости [73]. Как результат неоптимальной лёгочной ФК, лечение пневмонии, вызванной *S. aureus* с близкой к пограничной МПК_{VAN} (4 мкг/мл), часто оказывается неэффективной [115].

К изучаемым отрицательным свойствам ванкомицина следует отнести зависимость эффекта от уровня МПК_{VAN} *S. aureus*. Изучая причины неэффективности препарата при бактериемической ORSA инфекции, исследователи установили, что при МПК, находящихся в пределах зоны чувствительности (1,0–2,0 мкг/мл) отмечается резкое снижение эффективности [115]. В частности, частота клинического эффекта при инфекции, вызванной ORSA с МПК_{VAN} 0,5 мкг/мл составила 55,6%. При МПК_{VAN} 1–2 мкг/мл, антибиотик был эффективен только в 9,5% случаев! Особенности дизайна исследования не позволяют с уверенностью говорить о негативном влиянии пограничной МПК на эффективность ванкомицина [115]. Однако подтверждённая неоднородность чувствительности ORSA к ванкомицину должна учитываться при планировании АТ стафилококковой инфекции, локализованной в «труднодоступных», с точки зрения ФК, тканях. Выводы

данной работы актуальны для России, где частота ORSA с МПК_{VAN} от 1 до 4 мкг/мл составляет 93,1%!⁹ [1].

Фармакодинамической особенностью ванкомицина является зависимость эффекта от плотности бактериального инокулюма. Известно, что при ряде инфекций (эндокардит, остеомиелит; КАИ, менингит, пневмония, недренируемые абсцессы) количество бактерий, часть из которых находится в стационарной фазе, достигает 10^7 – 10^{10} КОЕ/мл, превышая используемые для определения чувствительности 5×10^5 – $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл. При оценке влияния плотности инокулюма на активность антистафилококковых препаратов показано, что её повышение ведёт к утрате и без того медленного бактерицидного эффекта ванкомицина.

С другой стороны, увеличение плотности инокулюма практически не влияет на бактерицидный эффект даптомицина и бактериостатический эффект линезолида [74, 140]. Более того, доказанная *in vivo* медленная бактерицидная активность линезолида при наиболее жестких моделях экспериментальных инфекций (генерализованная VRE инфекция у мышей на фоне нейтропении [147], эндокардит у кроликов [97]) также определяет его преимущество перед ванкомицином.

Одной из особенностей применения АП, характеризующихся высокой гистотоксичностью, является поддержание сывороточных концентраций в пределах безопасного диапазона. Рекомендуемые значения равновесной концентрации ванкомицина составляют 15–25 мкг/мл, хотя и в данном случае вероятно персистенция ORSA бактериемии [65]. В тоже время достичь необходимой концентрации гликопептидов часто невозможно. В ходе лекарственного мониторинга D. Nathwani подтвердил, что минимальная рекомендованная терапевтическая концентрация тейкопланина ≥ 10 мкг/мл наблюдалась при традиционных режимах дозирования, включающих нагрузочную дозу, только у 60% пациен-

⁹ Все исследуемые штаммы чувствительны к тейкопланину. Диапазон МПК 0,5–4 мкг/мл

тов [92]. О необходимости индивидуальных режимов дозирования гликопептидов и терапевтического лекарственного мониторинга свидетельствуют другие исследования, включившие пациентов с бактериемией и остеомиелитом [31, 51]. В первую очередь это относится к инфекции, локализованной в лёгочной ткани, где накопление ванкомицина не является оптимальным.

Существенные изменения ФК за счёт увеличения клиренса, изменения объёма распределения и уровня связывания с белками также наблюдаются у пациентов ОРИТ, получающих гемодинамически активные препараты (дофамин, добутамин, фуросемид) [103], пациентов с обширными ожогами, с почечной недостаточностью, лиц, применяющих парентеральные формы наркотиков [75]. Аддитивное нефротоксичное действие наблюдается при одновременном назначении ванкомицина с нефротоксичными препаратами (аминогликозиды и амфотерицин В) [102].

Во всех перечисленных ситуациях, а также у пациентов с тяжёлыми онкологическими заболеваниями; лиц, находящихся на гемодиализе; у беременных и лиц, получающих длительные курсы или высокие дозы (менингит) ванкомицина, немониторимое лечение часто сопровождается субоптимальными или токсичными концентрациями гликопептидов, что способствует снижению эффек-

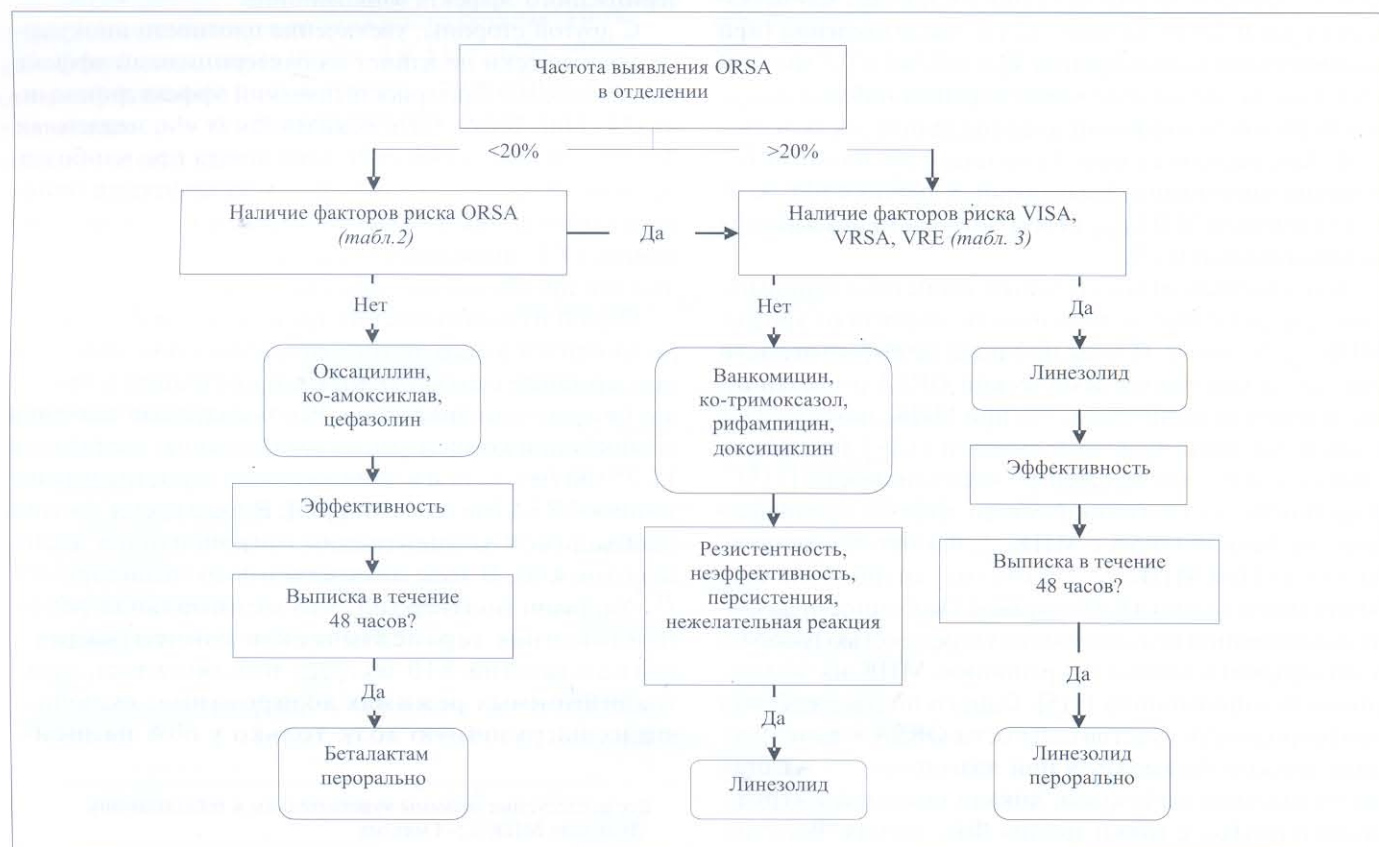
тивности лечения или развитию нежелательных реакций (НР) [3]. Ограничивает возможность применения ванкомицина и такая нежелательная реакция, как флебит, развивающийся при многократном 2-суточном введении у 14-23% пациентов [3].

Альтернативные средства, в частности линезолид, тоже не лишены отрицательных свойств, в редких случаях требующих отмены препарата и коррекции доз одновременно назначаемых лекарств. Относительно редко, при длительном применении линезолида (>2-4 нед), возможно развитие обратимой тромбоцитопении, нейтропении и анемии.

Насколько обосновано клиническое применение альтернативных гликопептидам препаратов демонстрируют данные выполненных в последние годы исследований. Согласно одним из них, эффективность, используемых для лечения устойчивой к оксациллину грамположительной инфекции препаратов, не отличается. В других [139, 141], в том числе более широкомасштабных, показано преимущество линезолида, особенно при локализации очага инфекции в лёгких. В частности, при НП, вызванной ORSA, выживаемость и клиническая эффективность в группе линезолида превышают показатели, наблюдаемые при лечении ванкомицином (80 vs. 64% и 59 vs. 36%) [141] (уровень доказательности II по [7]). Одной из причин более низкой эффективности ванкомицина в данных исследованиях является назна-

Рис. 4

Алгоритм антибактериальной терапии пациента с предполагаемой грамположительной инфекцией



чение препарата в фиксированной дозе. Отсутствие, в большинстве случаев, терапевтического лекарственного мониторинга делало невозможным достижение необходимой тканевой и сывороточной концентрации препарата.

Для лучшей ориентированности врачей в вопросах терапии грамположительных инфекций, приводим одно из североамериканских соглашений (рис. 4) [125]. Ванкомицин по прежнему сохраняет свои позиции в качестве средства эмпирической терапии инфекций, возможно обусловленных устойчивыми к оксациллину грамположительными кокками. С другой стороны, преимущества эмпирической терапии линезолидом очевидны у пациентов с полиорганной недостаточностью, тяжёлой ORSA НП и нейтропенией. Также видно, что его назначение обосновано при стабилизации состояния и возможности перевода на пероральную терапию. В данном случае, пероральная форма препарата может назначаться не только в продолжение лечения линезолидом, но и гликопептидом. Экономические преимущества и безопасность такого подхода мы обсудим ниже.

Одним из стратегических направлений здравоохранения является минимизация затрат на лечение за счёт сокращения стационарного этапа, обеспечения высокого оборота койки и оптимизации коечной мощности. Своевременный перевод пациента на пероральный приём АП является важным фактором, определяющим возможность ранней выписки. Преимущества ступенчатой терапии линезолидом при лечении осложнённой ИКМТ продемонстрированы в работе Z. Li и соавт. [81]. В результате более ранней выписки (различия с группой ванкомицина 6,5 сут) не только уменьшалась стоимость лечения, но и снижался риск суперинфекции. Обеспечивая более длительную эрадикацию и санацию носителей, линезолид уменьшает риск диссеминации ORSA в отделении, в результате чего пациент в ранние сроки может быть переведен в общую палату [21, 44, 139].

На первый взгляд невысокая стоимость терапии генерическими формами ванкомицина на деле таковой не является. В исследовании N. Shah и соавт. при стоимости 1 г ванкомицина \$9¹⁰, стоимость введения 1 дозы составила \$43 [119]. Включение в анализ расходов на госпитализацию показало, что для пациентов с осложнённой ИКМТ, бактериемией, эндокардитом и НП, вызванных ORSA, они составили 23616, 26446, 48925 и 22493 долларов США. В исследовании A. van Zanten и соавт. определены затраты на приготовление и внутривенное введение АП. Без учёта стоимости лекарства и затрат на постановку внутривенного катетера (€9,17) расходы на одно введение достигли €3,83–€7,28, составив 11–53% суточной

стоимости АТ или до 113% стоимости АП [135]. Принимая во внимание целесообразность индивидуализации доз гликопептида посредством лекарственного мониторинга можно рассчитать реальную цену АТ [93].

Заключение по тактике АТ нозокомиальных грамположительных инфекций. Распространение устойчивости среди возбудителей госпитальных инфекций подчиняется в России тем же закономерностям, что и в других регионах. Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается по уровню распространения оксациллиноустойчивых стафилококков, существует также потенциальный риск распространения VRE. Планируя АТ тяжёлой НИ следует учитывать, что:

- подавляющее количество летальных исходов, связанных с инфекцией, обусловлено грамотрицательными микроорганизмами, преимущественно *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp;
- высокий риск летальности при грамположительной инфекции наблюдается у лиц с глубокой нейтропенией и нередко связан с группой *Streptococcus viridans*. Влияние на летальный исход ORSA подтверждено в нескольких исследованиях, но требует уточнения;
- несвоевременно начатая адекватная АТ способствует увеличению летальности при тяжёлой инфекции, в том числе и грамположительной (уровень доказательности II [7]).

Исходя из этого, при тяжёлой инфекции с неустановленной этиологией или при инфекции, грозящей отторжением установленного трансплантата/имплантата, целесообразно раннее назначение следующего режима АТ: меропенем ± линезолид/ванкомицин. При риске или развитии почечной недостаточности предпочтительно применение линезолида (уровень доказательности III [7]). Применение последнего, в случае решения о включении в терапию препарата, активного против ORSA, целесообразно при наличии лёгочного очага инфекции.

Преимущество приведенной комбинации—безопасность и универсальность. Однако в большинстве стационаров, где потребление АП находится на невысоком уровне и у пациентов, не получавших в ближайшее время АТ, оправдано применение иных препаратов и комбинаций. Важно, чтобы их выбор определялся исходя из локального профиля резистентности (уровень доказательности II [7]).

Линезолид рассматривается как средство выбора при грамположительной (стафилококковой) НП^{ивл} у лиц, получавших/получающих цефалоспорины III–IV поколений, ванкомицин, респираторные фторхинолоны. Монотерапия используется при ORSE и ORSA инфекциях: первичном (перитонеальный диализ) перитоните, трофических язвах, не поддающихся лечению ванкомицином. Эмпирическая терапия линезолидом показана при развитии нозокомиального эндокардита,

¹⁰ Оптовая стоимость препарата в России 315 (ЛЭНС-Фарм ООО, Россия) 442 (ТЭВА, Израиль) руб (07.02.05)

НП (особенно при НП_{ИВЛ}) в отделении, эндемичном по ORSA и/или VRE. В условиях распространённости ORSA с МПК_{VAN} ≥ 2 мкг/мл, стартовая терапия альтернативными ванкомицину препаратами обоснована при развитии тяжёлой ИОХВ.

Особого внимания заслуживают НИ, развивающиеся на фоне нейтропении. Применение гликопептидов или оксазолидинонов (линезолида) в составе комбинированной эмпирической АТ показано при КАИ в эндемичном по ORSA отделении, а также при септическом шоке и тяжёлой нозокомиальной пневмонии [36, 56, 57]. В остальных случаях преимуществ их применения не продемонстрировано [100]. Стартовая терапия линезолидом в комбинации с активным против грамотрицательной флоры препаратом имеет особые преимущества при нозокомиальной пневмонии. Это обусловлено фармакокинетическими показателя-

ми препарата, в частности, лучшим проникновением в лёгочную ткань.

И, наконец, следует помнить о сотрудничестве со специалистами бактериологами. Их влияние на определение тактики АТ трудно переоценить. Ведь только благодаря их работе обеспечивается оптимальный выбор АБ для стартовой терапии и ранний переход на целенаправленную, часто менее затратную терапию.

Учитывая отрицательные тенденции в распространении устойчивости к ванкомицину среди грамположительных кокков, в специализированных (онкологических, онкогематологических, гемодиализных, кардиохирургических и др.) отделениях/стационарах целесообразно проведение скрининга VRE и, возможно, hVISA.

Литература

- Дехнич А. В., Эйдельштейн И. А., Нарезкина А. Д., и др. Эпидемиология резистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2002; 4(4):325-36.
- Клясова Т. А. Эмпирическая монотерапия цефепимом при фебрильной нейтропении. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48(7):33-7.
- Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Спектр безопасности ванкомицина. Качественная клиническая практика 2004; 2:36-48.
- Сидоренко С. В., Резван С. П., Грудина С. А., Кротова Л. А., Стерхова Г. В. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. Антибиотики и химиотерапия 1998; 43 (7):15-25.
- Чуданова Т. В., Абдулкадыров К. М., Чеботкович В. Н. Особенности применения цефепима в комбинации с амикацином в режиме эмпирической антибактериальной терапии у больных различными формами гемобластозов. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48(7): 29-32.
- Abramson M. A., Sexton D. J. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what cost? Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 408-411.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388-416.
- Antonelli M., Mercurio G., Di Nunno S., Recchioni G., Deangelis G. De-escalation antimicrobial chemotherapy in critically ill patients: Pros and Cons. J Chemother 2001; 13 (1):218-23.
- Arakawa Y., Ike Y., Nagasawa M., et al. Trends in antimicrobial-drug resistance in Japan. Emerg Infect Dis 2000; 6: 572-5.
- Ariza J., Pujol M., Cabo J., et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. Lancet 1999; 353:1587-8.
- Avery R., Kalaycio M., Pohlman B., et al. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. Bone Marrow Transplant 2005; 35(5):497-9.
- Behrendt G., Schneider S., Brodt H., G J-N., Shah P. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. J Chemother 1999; 11:179-86.
- Bert F., Clarissou J., Durand F., et al. Prevalence, molecular epidemiology, and clinical significance of heterogeneous glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients. J Clin Microbiol 2003; 41(11):5147-52.
- Bodi M., Ardanuy C., Olona M., et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. Clin Microbiol Infect 2001; 7:32-3.
- Burnett R. J., Haverstock D. C., Dellinger E. P., et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. Surgery 1995; 118(4):716-21.
- Cantoni L., Glauser M. P., Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2348-53.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control 2003;31:481-98.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:565-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* - Pennsylvania, 2002. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:902.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infection Surveillance System report: data summary from October 1986 - April 1996. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 1996.
- Cepeda J. A., Whitehouse T., Cooper B., et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. J Antimicrob Chemother 2004; 53:345-55.
- Chambers H. F., Miller R. T., Newman M. D. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988; 109:619-24.
- Chang S., Sievert D. M., Hageman J., et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. N Engl J Med 2003; 348:1342-7.
- Charles P. G. P., Ward P. B., Johnson P. D. R., Howden B. P., Grayson M. L. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 38:448-51.
- Chen Y. S., Lee S. C., Kim W. J. Efficacy and tolerability of linezolid in treating severe skin and soft tissue infections caused by Gram-positive pathogens. J Formos Med Assoc 2004; 103(5):349-54.
- Cohen E., Dadashev A., Drucker M., Samra Z., Rubinstein E., Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. J Antimicrob Chemother 2002; 49:155-60.
- Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie. 2002. Communiqué 2001-2002. Societe Francaise de Microbiologie, Paris, France.
- Cosgrove S. E., Sakoulas G., Perencevich E. N., Schwaber M. J., Karchmer A. W., Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36:53-9.
- Craven D. E., Steger K. A. Ventilator-associated bacterial pneumonia: challenges in diagnosis, treatment, and prevention. New Horiz 1998; 6 Suppl 2: 30-45.
- Cruciani M., Gatti G., Lazzarini L., et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996; 38:865-9.
- Darley E. S. R. The clinical value of teicoplanin therapeutic drug monitoring. CPD Infection 2001; 2:93-7.
- Dekhnich A., Edelstein I., Narzekina A., Strachouski L. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *Enterococcus* spp. in Russia. Clin Microb Infect 2003; 9 Suppl 1; p. 286.
- Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:858-73.
- De Robertis E., Viscidi D., Servillo G., et al. Use of quinupristin/dalfopristin in a critical patient with a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Minerva Anestesiologica 2004; 70:747-51.
- Edmond M. B., Wallace S. E., McClish D. K., et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29:239-44.
- Eling L. S., Rubenstein E. B., Rolston K. V. et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 25:247-59.

37. Entenza J. M., Que Y. A., Vuillamoz J., et al. Efficacies of moxifloxacin, ciprofloxacin, and vancomycin against experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing various degrees of ciprofloxacin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3076-83.
38. Fagon J., Patrick H., Haas D.W., et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1):753-62.
39. Feld, R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503-7.
40. Fluit A.C., Schmitz F.J., Verhoef J. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:188-91.
41. Fridkin S. K., Hageman J., McDougal L. K., et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis* 2003; 36:429-39.
42. Fridkin S.K., Gaynes R.P. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20:303-16.
43. Gamacho-Montero J., Garcia-Garmendia J., Barrero-Almodovar A., et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51.
44. Girou, E., Pujade, G., Legrand, P. et al. (1998). Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998; 27:543-50.
45. Gleason T. G., Crabtree T. D., Pelletier S.J., et al. Prediction of poorer prognosis by infection with antibiotic-resistant gram-positive cocci than by infection with antibiotic-sensitive strains. *Arch Surg* 1999; 134:1033-40.
46. Gonzalez C., Gonzalez C., Rubio M. et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.
47. Hachem R., Raad I. Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2002; 23:43-4.
48. Hanaki H., Kuwahara-Arai K., Boyle-Varva S., Daum R. S., Labischinski H., Hiramatsu K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:199-209.
49. Harbarth S., Garbino J., Pugin J., Romand J. A., Lew D., Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115 (7):529-35.
50. Harbarth S., Cosgrove S., Carmel Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6):1619-28.
51. Harding I., McGowan A. P., White L. O., Darley E. S., Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45, 835-41.
52. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:147-55.
53. Hiramatsu K., Aritaka N., Hanaki H., et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350:1670-3.
54. Hiramatsu K., Hanaki H., Ito T., Yabuta K., Oguri T., Tenover F. C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:135-6.
55. Hoffken G., Niederman M.S. The Importance of a De-escalating Strategy for Antibiotic Treatment of Pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:2183-96.
56. Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
57. Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73.
58. Ibelings M. M., Bruinin H. A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. *Eur J Surg* 1998; 164: 411-8.
59. Ibrahim E. H., Ward S., Sherman G., et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434-42.
60. Jevons M. P. 'Celbenin'-resistant staphylococci. *Brit Med J* 1961; 1:124-5.
61. Johnston P. B., Litgow M. R., Elliott M. A., et al. Colonization with vancomycin-resistant enterococcus correlates with poor outcome in patients undergoing allogeneic blood and marrow transplants. *Blood* 2000; 96:786a.
62. Jones R.N., Low D.E., Pfaller M.A. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33:101-12.
63. Kantzanou M., Tassios P. T., Tseloni-Kotsoyili A., Legakis N. J., Vatopoulos A. C. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43: 729-31.
64. Kauffmann C. A. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl S3):iii23-iii30.
65. Khatib R., Riederer K. M., Held M., et al. Protracted and recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia despite defervescence with vancomycin therapy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:529-32.
66. Kim S.-H., Park W.-B., Lee K.-D., et al. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(2):489-97.
67. Kirby J. T., Munitz A.H., Jones R.N., Biedenbach D.J., Pfaller M.A. Geographic variations in garenoxacin (BMS284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43(4):303-9.
68. Klein D.G., Fritsch D.E., Amin S.G. Wound infection following trauma and burn injuries. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1995; 7(4):627-42.
69. Knauer A., Fladerer P., Strempl C., Krause R., Wenisch C. Effect of hospitalization and antimicrobial therapy on antimicrobial resistance of colonizing *Staphylococcus epidermidis*. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(14):489-94.
70. Kollef M. H. Ventilator associated pneumonia: the importance of initial empiric antimicrobial selection. *Infect Med* 2000; 17:278-83.
71. Komolafe O. O., James J., Kalongolera L., Makoka M. Bacteriology of burns at the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi. *Burns* 2003;29(3):235-8.
72. Kopp B. J. Clinical and economic analysis of methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (9):1377-82.
73. Lamer C., de Beco V., Soler P., et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:281-6.
74. LaPlante K.L., Rybak M.J. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (12):4665-72.
75. Leader W. G., Chandler M. H. H., Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinetics* 1995; 28:327-42.
76. Leclercq R., Derlot E., Duval J., Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; 319:157-61.
77. Leibovici L., Drucker M., Konigsberger H., et al. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:71-5.
78. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379-86.
79. Levine D. P., Fromm B. S., Reddy B. R. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 115:674-80.
80. Li T. Z., Luo L., Xu Y. B., et al. Clinical significance of the predominant bacterial strains on burn wound during early postburn stage. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2003;19(2):71-4.
81. Li Z., Willke R. J., Pinto L. A., et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacother* 2001; 21(3):263-74.
82. Linden P. K., Pascual A.W., Manez R., et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996; 22:663-70.
83. Lipsky B. A., Imani K., Norden C. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38:17-24.
84. Livermore D. M. Epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: S14-21.
85. Liu C., Chambers H.F. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(10):3040-5.
86. Lodise T. P., McKinnon P. S., Swiderski L., Rybak M. J. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for posthospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1418-23.
87. Markowitz N., Quinn E. L., Saravolatz L. D. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Intern Med* 1992; 117:390-8.
88. Martin G. S., Mannino D. M., Moss M. Effect of age on the development and outcome with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A837.
89. McArthur R.D., Miller M., Albertson T., et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38:284-8.
90. Moellering R. C., Jr. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14:43-52.
91. Nasser S., Mabrouk A., Maher A. Colonization of burn wounds in Ain Shams University Burn Unit. *Burns* 2003;29(3):229-33.
92. Nathwani D., Li J. Z., Balan D. A., et al. An economic evaluation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious Gram-positive bacterial infections: the importance of treatment setting in evaluating treatment effects. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23(4):315-24.
93. Nathwani D. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter? *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl S2): ii37-ii44.
94. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 12th Informational Supplement. NCCLS publication no. M100-S12, vol. 22, no.1. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.

95. Niederman M. S., Craven D., Fein A. M., Schultz D. E. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. *Chest* 1990; 97:170-81.
96. Noble W. C., Virani Z., Cree R. G. A. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 93:195-8.
97. Oramas-Shirey M. P., Buchanan L. V., Dileto-Fang C. L., et al. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:349-52.
98. Osmon S., Ward S., Fraser V. J., Kollef M. H. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125:607-16.
99. Pankey G. A., Sabath L. D. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:864-70.
100. Paul M., Borok S., Fraser A., Vidal L., Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005 Feb 18; [Epub ahead of print].
101. Paulsen I. T., Firth N., Skurray R. A. Resistance to antimicrobials other than β -lactams. In K. B. Crossley and G. L. Archer, editors, *The staphylococci in human disease*, 1st ed. Churchill Livingstone, New York, N.Y. 1997. P.175-212.
102. Pauly D. J., Musa D. M., Lestico M. R., Lindstrom M. J., Hetsko C. M. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. *Pharmacother* 1990; 10:378-82.
103. Pea F., Porreca L., Baraldo M., Furlan M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:329-35.
104. Plecko V., Budimir A., Kucisek-Tepes N., et al. Is the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heteroresistant to vancomycin in Croatia? *Acta Med Croatica* 2004; 58(4):263-8.
105. Portier H., Tremereaux J. C., Chavanet P., et al. Treatment of severe staphylococcal infections with cefotaxime and fosfomycin in combination. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Suppl B):277-84.
106. Presterl E., Grisdol A. J., Reichmann S., Hirsch A. M., Georgopoulos A., Graninger W. Viridans streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: biofilm formation and effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:45-50.
107. Public Health Laboratory Service. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: England and Wales January to December 2000. Communicable Disease Report Weekly 2001; 11:3-5.
108. Public Health Laboratory Service. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. Communicable Disease Report Weekly 2002; 12. Available from: <http://www.phls.org.uk/publications/cdr/archive02/News/news2002.html#isa>.
109. Raad I., Hachem R., Hanna H., et al. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 646-9.
110. Raad I., Costerton W., Sabharwal U., Sacilowski M., Anaissie E., Bodey G.P. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993; 168:400-7.
111. Ramphal R., Bolger M., Oblon D. J., et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992; 36:1062-7.
112. Richards M. J., Edwards J. R., Culver D. H., Gaynes R. P. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:510-15.
113. Romero-Vivas J., Rubio M., Fernandez C., Picazo J. J. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1417-23.
114. Rybak M. J., Cha R., Cheung C. M., Meka V. G., Kaatz G. W. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from 1987 and 1989 demonstrating heterogeneous resistance to vancomycin and teicoplanin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51(2):119-25.
115. Sakoulas G., Moise-Broder P. A., Schentag J., Forrest A., Moellering R. C. Jr., Eliopoulos G. M. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (6):2398-402.
116. Salgado C. D., Farr B. M., Calfee D. P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36:131-9.
117. Sanyal D., Johnson A. P., George R. C., Cookson B. D., Williams A. J. Peritonitis due to vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 1991;337:54.
118. Schwalbe R. S., Stapleton J. T., Gilligan P. H. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *New England Journal of Medicine* 1987; 316:927-31.
119. Shah N. P., Reddy P., Paladino J. A., McKinnon P. S., Klepser M. E., Pashos C. L. Direct medical costs associated with using vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an economic model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(6):779-90.
120. Sharma M., Riederer K., Johnson L. B., Khatib R. Molecular analysis of coagulase-negative *Staphylococcus* isolates from blood cultures: prevalence of genotypic variation and polyclonal bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1317-23.
121. Schmidt K., Debus E. S., St Jessberger U., Ziegler U., Thiede A. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *Vasa* 2000; 29:62-70.
122. Siebert W. T., Moreland N., Williams T. W. Jr. Synergy of vancomycin plus cefazolin or cephalothin against methicillin-resistance *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1979; 139:452-7.
123. Stiges-Serra A., Lopez M. J., Girvent M., Almirall S., Sancho J. J. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89:361-7.
124. Smith P. F., Birmingham M. C., Noskin G. A., et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol* 2003; 14(5):795-801.
125. Solomkin J. S., Bjornson H. S., Cainzos M., et al. A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients. *Am J Surg* 2004; 187: 134-45.
126. Sotto A., Lefrant J. Y., Fabbro-Peray P., et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:569-76.
127. Srinivasan A., Dick J. D., Perl T. M. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:430-8.
128. Stevens D. L., Herr D., Lampiris H., Hunt J. L., Batts D. H., Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1481-90.
129. Stosor V., Peterson L. R., Postelnick M., Noskin G. A. *Enterococcus faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med*. 1998; 158(5):522-7
130. Tice A. D., Hoaglund P. A., Shoults D. A. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1261-8.
131. Tunkel A. R., Sepkowitz K. A. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1524-9.
132. Uttley A. H., Collins C. H., Naidoo J., George R. C. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1998; 1:8575-6.
133. Valles J., Rello J., Ochagavia A., Garnacho J., Alcalá M. A. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123(5):1615-24.
134. Van Eldere J., Peetermans W. E., Struelens M., Deplano A., Bobbaers H. Polyclonal staphylococcal endocarditis caused by genetic variability. *Clin Infect Dis* 2000; 31:24-30.
135. Van Zanten A. R. H., Engelfriet P. M., van Dillen K., van Veen M., Nuijten M. J. C. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care* 2003; 7 (6): R184-90.
136. Veach L. A., Pfaller M. A., Barrett M., Koontz F. P., Wenzel R. P. Vancomycin resistance in *Staphylococcus haemolyticus* causing colonization and bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 1990; 28:2064-8.
137. Ward P. B., Johnson P. D., Grabsch E. A., Mayall B. C., Grayson M. L. Treatment failure due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) with reduced susceptibility to vancomycin. *Med J Aust* 2001; 175:480-3.
138. Weinstein M. P., Towns M. L., Quartey S. M., et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
139. Wilcox M., Nathwani D., Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:335-44.
140. Wilcox M. H., Kite P., Mills P., Sugden S. In situ measurement of linezolid and vancomycin concentrations in intravascular catheter-associated biofilm. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:171-5.
141. Wunderink R. G., Rello J., Cammarata S. K., Croos-Dabrera R. V., Kollef M. H. Linezolid vs vancomycin analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-97.
142. Wysocki M., Delatour F., Faurisson F., et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(9):2460-7.
143. Yamul V. L., Sengupta S. R. Bacteriology of burns. *Burns* 1981; 7(3):190-3.
144. Yanagihara K., Kaneko Y., Sawai T., et al. Efficacy of Linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(10): 3288-3291.
145. York M. K., Gibbs L., Chehab F., Brooks G. F. Comparison of PCR detection of *mecA* with standard susceptibility testing methods to determine methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1996; 34:249-53.
146. Zaragoza R., Artero A., Camarena J. J., Sancho S., Gonzalez R., Nogueira J. M. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(5):412-8.
147. Zurenko G. E., Yagi B. H., Schaadt R. D., et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:839-45.

Клинические испытания с участием детей

А.Н. Грацианская

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

В настоящее время во всем мире признается преимущество использования в медицинской практике доказанных в больших клинических исследованиях вмешательств. Давно существуют международные стандарты «Качественной Клинической Практики» (GCP — Good Clinical Practice), регламентирующие правила проведения биомедицинских исследований на людях [1]. Научная и практическая значимость клинических испытаний не вызывает сомнений в медицинском сообществе, методологические и этические аспекты планирования и проведения клинических испытаний разработаны, доступны и соблюдаются добросовестными исследователями. Однако то, что уже считается обычным и обязательным для терапевтов, а именно—приверженность к «evidence based medicine», — медицинской практике, основанной на доказанном, в большинстве случаев недоступно детскому врачу. Педиатры чаще всего вынуждены использовать лекарственные препараты и методы лечения, эффективность и безопасность которых оценивалась в клинических исследованиях с участием только взрослых больных. В этой связи неизбежно встает вопрос: достаточно ли доказать эффективность (безопасность) вмешательства у взрослых, чтобы затем применять его в педиатрии? Известно же, что течение многих заболеваний, особенно у маленьких детей, отличается от взрослых. Результат воздействия одного и того же вмешательства у взрослого и ребенка может разительно отличаться. Фармакокинетика некоторых препаратов меняется в зависимости от возраста и, соответственно, могут быть разные нежелательные эффекты. Например, фенobarбитал оказывает седативное действие у взрослых, а у детей может вызвать возбуждение. Прием аспирина у маленьких детей может вызвать развитие синдрома Рея, тетрациклин — потемнение зубов, а хлорамфеникол (левомицетин) — «синдром серого ребенка», чего не было описано у взрослых. Дети могут плохо переносить некоторые лекарства просто потому, что они неприятны на вкус, или их трудно проглотить, или методика введения слишком сложная (например, трудно научиться пользоваться противоастматическими ингаляторами). Однако, если результаты исследований, полученные у взрослых, показывают однозначное преимущество лекарства (вмешательства) перед плацебо, есть ли основания повторять подобное исследование на детях, подвергая их потенциальному риску (так как любой участник клинического испытания

подвергается потенциальным рискам)? То, что в мире проводится мало крупных клинических исследований с участием детей, видимо, можно отнести и за счет отрицательного ответа на этот вопрос. Вместе с тем, в последние годы становится все более очевидным, что в тех областях педиатрии, где крупные клинические исследования проводятся (в частности, в детской онкологии традиционно проводятся качественные клинические исследования), а результаты внедряются в клиническую практику, это приводит к значимым достижениям в борьбе с заболеванием, против которого направлено изучаемое вмешательство. Ярким примером являются успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей, при котором 5 летняя выживаемость повысилась с 25 до более, чем 70% в результате проведения мультицентровых клинических испытаний [2]. К сожалению, такие примеры весьма немногочисленны и, обычно, так или иначе относятся к области онкологии. В результате, отсутствие контролируемых клинических исследований в подавляющем большинстве областей педиатрии, приводит к тому, что многие неэффективные или даже опасные вмешательства применяются у детей до того, как их эффективность и безопасность была оценена в рандомизированном исследовании, и, в то же время, появление в педиатрической практике некоторых эффективных вмешательств необоснованно откладывается [3]. Во многом это происходит из-за негативного отношения общества к клиническим исследованиям, как к «экспериментам на людях»: одно и то же вмешательство психологически представляется более приемлемым (и для врача, и, особенно, для родителей), если оно проводится под видом «обычного лечения», а не «участия в клиническом испытании», несмотря на то, что в первом случае ребенок подвергается, несомненно, большему риску. Одно и то же нежелательное явление, наблюдаемое на фоне вмешательства, проведенного в рамках клинического испытания, вызовет более негативную реакцию (и доктора, и родителей), чем если оно появится при «обычном лечении». Вместе с тем, неоднократно было показано как при исследованиях с участием взрослых, так и у детей, что результаты лечения в рамках рандомизированных контролируемых клинических испытаний независимо от того, в какую группу пациент был рандомизирован (включая группу плацебо) в среднем превышают результаты лечения вне испытаний [4,5,6], что может быть объяснено следующим образом [4,6]:

- согласно Хельсинкской Декларации [7], лечение в контрольной группе должно соответствовать наиболее высоким на момент исследования стандартам лечения данного заболевания, а предполагаемая эффективность экспериментального лечения должна быть не ниже или выше, чем стандартного;
- в лечебных учреждениях, где проводятся клинические исследования, врачи часто обладают более высокой квалификацией;
- наблюдается более внимательное отношение и лучший уход за больными-участниками клинического испытания.

Существуют и другие препятствия для того, чтобы клинические испытания с участием детей проводились и становились базисом «медицинской практики, основанной на доказанном» для педиатров. Поскольку дети относятся к наиболее «уязвимым» группам населения, то к исследованиям, если они проводятся в соответствии с нормами GCP, предъявляются более жесткие требования относительно методологии и этики. Стоимость и длительность таких исследований возрастают, а результат может не оправдать ожиданий спонсора (фармацевтической фирмы), поскольку все же основные потребители лекарств — взрослые пациенты. Осознавая важность проблемы, медицинские организации многих стран (США, Великобритании, стран Европейского союза, Австралии) разработали и приняли положения о проведении рандомизированных клинических испытаний в педиатрии [8–15].

В США с 2002 г. действует закон, согласно которому срок действия патента (т.е. эксклюзивного права на производство и продажу лекарственного препарата) на все лекарственные средства, которые прошли испытания с участием детей, независимо от того, было ли в результате одобрено применение препарата у детей или нет, продлевается на 6 месяцев [16].

Результатом такой поддержки со стороны FDA (Food and Drug Administration — Управление Контроля Пищевых продуктов и Лекарственных препаратов) и Правительства стало то, что за последние 5 лет в США проведено большее количество исследований с участием детей, чем за предыдущие 30 лет [17]. Соответствующие законодательные документы готовятся к принятию и в Европейском Союзе [18, 19].

В России в настоящее время правовой основой для проведения клинических исследований с участием детей являются следующие документы:

- Хельсинкская декларация (2000 г.);
- Конституция РФ;
- Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Федеральный закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ "О лекарственных средствах";
- Отраслевой стандарт
ОСТ 42-511-99

"Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ" (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.);

- приказы и инструкции Минздрава РФ.

И, разумеется, наиболее сложной, острой и обсуждаемой стороной проблемы клинических исследований в педиатрии является этическая. Этическая экспертиза клинических испытаний составляет цель работы Этических Комитетов. При рассмотрении Этическими Комитетами протоколов исследования, которые предполагают участие детей, должны присутствовать специалисты, компетентные в этических, клинических и психологических вопросах педиатрической практики. Важнейшими задачами Этических Комитетов являются защита здоровья и прав детей при проведении исследований, оценка их научной и клинической обоснованности и важности предполагаемых результатов. Считается, что клиническое исследование с участием детей может рассматриваться как этически приемлемое, если:

- необходимые данные не могут быть получены на взрослых;
- исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- исследование направлено на получение результатов для совершенствования диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о детских заболеваниях;
- ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным, т.е. не большим, чем при выполнении обычных лечебных и диагностических процедур при данном заболевании;
- исследователь обладает достаточной информацией о любых возможных неблагоприятных последствиях исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия.

Набор пациентов для исследования должен основываться на добровольном согласии пациента и/или его родителей или опекунов. Расходы, связанные с исследованием (проживание, переезд), должны быть компенсированы. Вместе с тем, запрещается убеждение родителей или ребенка принять участие в исследовании с помощью финансовых или иных материальных стимулов. Нельзя привлекать к клиническим исследованиям детей, находящихся в детских домах, исправительных учреждениях, а также резко ограничить участие детей из социально неблагополучных семей (Ст.40, п.7 Федерального Закона «О лекарственных средствах»). Должны быть веские причины для привлечения детей, находящихся в специализированных лечебных учреждениях. Этические Комитеты должны следить за тем, чтобы такие дети не привлекались к исследованию лишь в силу того, что они доступны и удобны для исследователя.

Этические Комитеты должны проявлять особое внимание при привлечении ВИЧ-инфицированных детей. Многие из них – выходцы из социально неблагополучных семей, многие находятся на попечении государства. С одной стороны, таким детям нужна защита, с другой стороны, их нельзя лишать возможности участвовать в исследовании, которое может принести им пользу и часто является единственной возможностью получить высокоэффективное лечение и надлежащий уход [20].

Согласно международным правилам, обязательным является получение информированного согласия потенциальных участников перед включением в любое клиническое исследование [21].

Разумеется, доктрина информированного согласия может иметь лишь ограниченное применение в педиатрии [22]. Письменное согласие на участие в клиническом исследовании дают родители или юридические опекуны ребенка (согласно п. 1 ст. 54 Семейного Кодекса Российской Федерации, «ребенком признается лицо, не достигшее возраста восемнадцати лет – совершеннолетия»). Перед возможным включением в исследование родителям или юридическим опекунам ребенка предоставляют письменное информированное согласие и форму разрешения на участие ребенка в исследовании, которая обсуждается с родителем (опекуном) до рассмотрения вопроса с ребенком. Этический Комитет должен определить, необходимо ли получить разрешение от обоих родителей и условия, при которых один из родителей может рассматриваться как «обоснованно недоступный».

Свободные от родительской опеки дети могут самостоятельно подписывать форму информированного согласия. Это так называемые «независимые» несовершеннолетние (материально независимые и/или не живущие с родителями, состоящие в браке, беременные или сами являющиеся родителями, а также объявленные независимыми в судебном порядке) или «зрелые» несовершеннолетние (нуждающиеся в лечении по поводу «взрослых» болезней – передающихся половым путем, лекарственной или алкогольной зависимости) [23].

Согласие ребенка требуется получать в том случае, когда по оценке Этического комитета, ребенок может его дать. Этический комитет, в свою очередь, должен принимать во внимание возраст, зрелость и психологическое состояние привлекаемых детей. Ребенок должен участвовать в принятии решения соразмерно своему развитию и предоставлять свое согласие всегда, когда это допустимо, но никто не должен выяснять взгляды ребенка без намерения принять их во внимание.

Из уважения к детям как к развивающимся личностям, их необходимо спрашивать, хотят ли они принять участие в исследовании, особенно если исследование не предусматривает вмешательства, которое может принести ребенку прямую пользу, а ребенок может понять и оценить, что означает быть добровольцем, приносящим пользу другим людям. Данное согласие означает, что ребенок имеет право отказаться или прервать учас-

тие в исследовании в любой момент, что может быть отменено решением родителей в случаях, если отказ от участия в исследовании будет угрожать его здоровью.

Хотя Законодательством РФ не определен нижний предел возраста, с которого ребенку должна передаваться информация о состоянии его здоровья, ст. 57 Семейного Кодекса Российской Федерации гласит: *«ребенок вправе выражать свое мнение при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы, а также быть заслушанным в ходе любого судебного или административного разбирательства. Учет мнения ребенка, достигшего возраста десяти лет, обязателен, за исключением случаев, когда это противоречит его интересам...»* [24]. В каком же возрасте ребенок способен принять адекватное решение? Большинство исследовавших этот вопрос склоняется к тому, что с 14 лет дети способны к абстрактному мышлению и их жизненный опыт позволяет им осознанно подойти к оценке пользы и риска предполагаемого вмешательства [25].

Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан определяют права несовершеннолетних при осуществлении медицинского вмешательства, в том числе и биомедицинских исследований: в п. 5 ст. 24 *«Права несовершеннолетних»* указано, что *«несовершеннолетние имеют право на получение необходимой информации о состоянии здоровья в доступной для них форме»*; в этой же статье отмечено, что *«несовершеннолетние старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него...»*.

По мере взросления, дети должны становиться основными партнерами врача в принятии решения, принимая ответственность от родителей. Получение согласия ребенка – это интерактивный процесс, при котором стороны делятся информацией, оценивают ее и принимают совместное решение. Это ни в коем случае не должно превратиться в еще один бюрократический механизм в виде обязательной «формы согласия».

Бывают клинические ситуации, когда больной упорно отказывается от вмешательства. Нежелание больного должно быть тщательно взвешено, особенно, когда планируемое вмешательство не является для него необходимым и может быть отменено или отложено без ощутимого риска. Врач должен уважать желание больного прекратить или временно отказаться от участия в исследовании, чтобы иметь возможность лучше понять положение вещей или справиться со своими опасениями.

Таким образом, очевидно, что прогресс в лечении детей не может быть достигнут без проведения больших контролируемых клинических исследований, а результаты таких исследований будут иметь большое значение не только для педиатрической практики, но и для здоровья общества в целом. Многие тяжелые заболевания берут начало в детском возрасте, поэтому изучение заболеваний у маленьких детей – сахарного диабета, язвенной болезни, и др., может в будущем определить стратегию профилактики этих «взрослых» болезней. Отсутствие

научно-исследовательской работы в педиатрии подвергает больных детей еще большему риску, но, как и в любом клиническом исследовании, научная ценность получаемых результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту всех детей — участников клинических испытаний. И в заключении — результаты интересного исследования,

проведенного *P. Alderson* (1993 г.) в одной из американских хирургических клиник. Согласно опросу, проведенному автором среди детей, уже принимавших участие в одном клиническом испытании, 95% детей были согласны принять участие еще в одном исследовании и главной причиной их согласия было желание помочь другим детям и внести свой вклад в медицину [25].

Литература

1. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE ICH Harmonised Tripartite Guideline Having reached Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 1 May 1996, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.
2. Chessels J.M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: present issues and future prospects. *Blood Rev* 1992; 6:193-203.
3. Caldwell P.H.Y., Murphy S.B., Butow P.N. et al. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364: 803-11.
4. Smyth R.L., Weindling A.M. Research in children: ethical and scientific aspects. *Lancet* 1999; 354 (suppl II): 2124.
5. Vist G.E., Hagen K.B., Devereaux P.J., Oxman A.D. Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials versus those of similar patients who do not participate (protocol for a Cochrane methodology review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001.
6. Schmidt B., Gillie P., Caco C., Roberts J., Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? *J Pediatr* 1999; 134: 151-55.
7. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
8. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations (RE9503). <http://www.aap.org/policy/00655.html> (accessed Mar 30, 2004).
9. National Institute of Health. NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects. <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html> (accessed April, 2004).
10. Working party on research on children, MRC. The ethical conduct of research on children. December, 1991.
11. Royal College of Paediatrics and Child Health: ethics advisory committee—guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82:177-182.
12. International Conference on Harmonisation. ICH topic E11 clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf> (accessed April, 2004).
13. Europa. Ethical Rules for FP6. http://europa.eu.int/comm/research/science-society/ethics/rules_en.html (accessed Mar 30, 2004).
14. National Health and Medical Research Council. <http://www.health.gov.au/nhmrc/> (accessed April, 2004).
15. RACP. Paediatric policy: ethics of research in children. <http://www.racp.edu.au/hpu/paed/ethRes.htm> (accessed April, 2004).
16. 107th Congress of the United States of America. Best pharmaceuticals for children Act, S.1789 109. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf> (accessed Mar 30, 2004).
17. US Food and Drug Administration. Drug research and children. *FDA Consumer Magazine*, January-February, 2003. http://www.fda.gov/fdac/features/2003/103_drugs.html (accessed Mar 30, 2004).
18. Position paper «Promotion of Paediatric Research in The European Union», 2002. http://www.efpia.org/4_pos/sci_regu/Paeds020123.pdf (accessed Mar 30, 2004).
19. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Considerations in support of an effective proposal for medicinal products for paediatric use: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2003.
20. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Ю.Б.Белоусова. Москва — 2000.
21. Faden R., Beauchamp T.L., King N.M. A History and Theory of Informed Consent. New York, NY: Oxford University Press; 1986.
22. Shield J.P.H., Baum J.D., Children's Consent to Treatment, *BMJ*, 1994, 308, 1182-83.
23. Informed Consent, Parental Permission, and Assent in Pediatric. *Practice Committee on Bioethics, Pediatrics*, 1995; 95: 2: 314-317.
24. СЕМЕЙНЫЙ КОДЕКС РФ Статья 57. Право ребенка выражать свое мнение. Принят Государственной Думой 8 декабря 1995 года N 223-ФЗ.
25. Alderson P. Children's consent to surgery. 1993 Buckingham: Open University Press, Chap. 6.

Стандартные операционные процедуры Комитетов по Этике

Е.А. Малышева

Кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики РГМУ, г. Москва
Комитет по Этике при РГМУ

Стандартные операционные процедуры (СОП/SOP/Standard Operation Procedures) — это набор инструкций или пошаговых действий, которые надо осуществить, чтобы выполнить ту или иную работу.

СОП делают процесс работы и его результаты последовательными, согласованными, предсказуемыми и воспроизводимыми. Несомненны преимущества, достигаемые при применении СОП: четкое распределение задач по компетенции, обеспечение качества и логической последовательности действий; СОП полезны для обучения нового персонала, служат в качестве справочника для проверки на соответствие, дают возможность четко работать персоналу в отсутствие руководства.

СОП—это документ, где записаны применяемые в Комитете по Этике процедуры и отражена его политика. В письменном руководстве относительно процедур Комитета по Этике сказано: «...описывайте порядок действий пошагово и с достаточными подробностями, чтобы человек со стороны мог понять, как работает Комитет по Этике и как он выполняет главные свои функции».

Подробное детальное изложение модельных СОПов было осуществлено в рамках деятельности Форума в «Рекомендациях Комитетам по Этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований» 2000 г. и «Стандартных операционных (рабочих) процедурах деятельности Комитетов по Этике» 2004 г., 2005 г.

Одной из целей настоящих Рекомендаций является ознакомление с основными процедурными элементами деятельности Комитетов по Этике (КЭ), которые требуются для работы КЭ любого уровня. К ним относится блок СОП по написанию и созданию Стандартных Операционных Процедур и деятельности КЭ, СОП по этической экспертизе различных документов исследования. Специальное значение имеют СОП, посвященные архивации документации.

Создание СОП входит в сферу ответственности специально назначенных квалифицированных членов КЭ или экспертов. При распространении каких бы то ни было СОП или Руководств, Секретариат КЭ или назначенные лица обязаны действовать в соответствии с правилами и системой, принятыми в данном КЭ.

Правила создания СОП

Каждый Комитет по Этике должен создать и в последующем руководствоваться собственным набором СОП, точка приложения и сфера влияния которых

отражает деятельность данного КЭ и соответствует международным и национальным стандартам по этической экспертизе в биомедицинских исследованиях. С целью унификации и соблюдения должного формата изложения при написании СОП следует руководствоваться следующими правилами:

- использование стандартных определений и обязательное включение трактовки термина в содержание СОП;
- использование стандартного формата и последовательности изложения содержания;
- определение принадлежности СОП к деятельности конкретного КЭ;
- обязательное обсуждение содержания СОП на заседании КЭ и одобрение Председателем КЭ.

КЭ учреждения работает в соответствии с внутренними правилами, определяемыми в СОП. СОП способствуют соблюдению принципа открытости в деятельности КЭ по отношению со сторонними лицами и организациями. Устаревшие СОП должны храниться в надежном месте, их нельзя уничтожать даже если процедура более не используется. СОП, вышедшие из употребления, называются неактивными и должны храниться в папке «Архивы СОП». Новые (или обновленные) СОП вступают в силу с момента подписания СОП председателем КЭ.

1. СОП: организация КЭ

Состав КЭ. Эти СОП определяют цель создания каждого конкретного КЭ и состав КЭ, обеспечивающий его полноценную работу. Данные СОП относятся ко всем видам деятельности КЭ любого уровня (национальный, региональный, локальный).

Цель создания КЭ—обеспечение независимой экспертизы, консультирование и принятие решений по вопросам этики касательно биомедицинских исследований, предусматривающих участие людей. Состав членов КЭ может включать от 5 до 15 человек (в зависимости от реального объема этической экспертизы). Члены КЭ должны представлять различные области знаний для того, чтобы обеспечить полное и адекватное рассмотрение исследований, обычно проводимых в данном учреждении. В число членов КЭ должен

входить, по крайней мере, один специалист в области медицины, один специалист, сферой основной деятельности которого не является область науки и, по крайней мере, один, не являющийся сотрудником данного учреждения. Члены КЭ должны представлять различные области знаний для того, чтобы обеспечить полное и адекватное рассмотрение исследований, обычно проводимых в данном учреждении.

КЭ организовывается по распоряжению руководителя учреждения, при котором создаётся КЭ. Члены КЭ выбираются по их личностным качествам на основе их интересов, знания и опыта в области этики или науки, а также на основании стремления и согласия уделять необходимое время и усилия для работы в КЭ. Члены КЭ выбираются, как правило, не более чем на 3 года и срок их полномочий может быть продлён по решению членов КЭ или председателя КЭ (руководителя учреждения), но не более чем на два срока подряд. КЭ должен проводить частичную ротацию после трёхлетнего периода членства, до двух следующих один за другим сроков, но следует также стремиться к обеспечению преемственности кадров в КЭ. При вступлении в КЭ каждый участник должен подписать соглашение о конфиденциальности, обеспечивающее сохранение в тайне от неуполномоченных на то лиц информации, позволяющей установить личность участника исследования и данных исследования, не подлежащих разглашению. Члены КЭ должны указать об имеющемся у них каком-либо конфликте интересов или какой-либо степени заинтересованности — в финансовом, профессиональном или ином отношении в каком-либо проекте или предложении, подлежащем рассмотрению. КЭ должен определить возможность и условия участия членов КЭ, имеющих какой-либо конфликт интересов, в обсуждении и формировании рекомендаций или решения КЭ. Члены КЭ могут уйти в отставку со своего поста, представив прошение об отставке председателю КЭ. Члены КЭ могут быть также дисквалифицированы по решению КЭ при наличии соответствующих аргументов (голосование). Члены КЭ, ушедшие в отставку или дисквалифицированные, могут быть заменены в результате соответствующих назначений новых членов КЭ.

Независимые консультанты. КЭ может опираться в своих суждениях по определённым вопросам относительно отдельных Протоколов исследования или рекомендаций на мнение независимых консультантов (экспертов), однако их голос является совещательным, а не решающим. Независимый консультант может назначаться председателем КЭ или может существовать список независимых консультантов, включающий в себя экспертов по узкоспециализированным дисциплинам, вопросам юриспруденции, религии и др.

Независимые консультанты, как и все члены КЭ, должны подписать соглашения о конфиденциальности/конфликте интересов, касающиеся участия в дискуссиях, назначений, информации об участниках исследований и других соответствующих вопросов.

Распределение обязанностей среди членов КЭ. Надлежащее функционирование КЭ в соответствии со своей сферой ответственности обеспечивают следующие должностные лица: председатель; заместитель(и) председателя; секретариат. Председатель отвечает за организацию совещаний, приглашает независимых консультантов для проведения специфической экспертизы для КЭ по предложенному Протоколу (Программе) исследования. Заместитель председателя отвечает за проведение заседаний в отсутствие председателя и помогает ему в проведении заседаний, может отвечать за определённую сферу деятельности, например за экспертизу инициативных (диссертационных) работ. Секретариат отвечает за административный аспект деятельности КЭ. Секретариат, в зависимости от уровня КЭ и численности его состава, полномочий и объёма выполняемой работы, может состоять из секретаря КЭ и вспомогательного штата административных работников.

Секретариат должен иметь следующие функции:

- организация эффективного делопроизводства по каждой полученной Заявке;
- оформление, ведение и распространение папок исследований;
- организация регулярных заседаний КЭ;
- подготовка повестки дня и ведение протоколов заседания;
- ведение документации КЭ и архива;
- осуществление связи с членами КЭ и подателями заявок;
- обеспечение подготовки персонала и членов КЭ;
- организация подготовки, рассмотрения, пересмотра и рассылки документов;
- обеспечение необходимой административной поддержки для Комитета по Этике, его председателя в связи с относящейся к его компетенции деятельностью (например, доведение решения по заявке до её подателя);
- обеспечение обновления информации по релевантным (значимым) и современным вопросам, касающимся этики применительно к исследованиям в области здравоохранения;
- предоставление современной литературы членам КЭ.

Обязанности и сфера ответственности членов КЭ:

- участие в заседаниях КЭ;
- рассмотрение, обсуждение, рецензирование предложений относительно исследований, представленных на экспертную оценку;
- рассмотрение отчётов о серьёзных случаях побочных эффектов и контроль за рекомендуемыми КЭ соответствующими действиями;
- изучение отчётов о ходе исследований и контроль за текущими исследованиями;
- оценка окончательных отчётов об исследованиях и их результатов;
- обеспечение конфиденциальности документов и их обсуждения на заседаниях КЭ;

- объявление о конфликте интересов;
- участие в образовательных мероприятиях в сфере биомедицинских исследований.

Требования по кворуму. Присутствие на заседании КЭ минимального количества членов КЭ для кворума (например, не менее половины членов, 50%+1 и т.д.), отвечающих требованиям распределения по профессиональной квалификации, полу, месту работы. Эти требования должны соблюдаться на протяжении всего обсуждения и во время голосования.

Роспуск КЭ. КЭ автоматически распускается, если учреждение прекращает своё существование, не проводятся биомедицинские исследования с участием людей или в процессе работы КЭ нет возможности прийти к консенсусу.

II. СОП: Повестка дня заседания

Цель настоящих СОП — охарактеризовать административный процесс и обеспечить инструкциями по подготовке, экспертизе, одобрению, распространению повестки дня и плана работы, рассылки информации и составления информационных писем по заседанию КЭ учреждения. Данные СОП применяются при подготовке всех регулярных заседаний КЭ на трёх основных стадиях: перед, во время и после заседания.

Необходимо подготовить повестку дня очередного заседания КЭ и ранжировать каждый документ (набор документов) по конкретному исследованию в соответствующую область экспертизы для:

- ускоренной экспертизы;
- первичной экспертизы;
- экспертизы повторно представленных протоколов исследования;
- экспертизы поправок к протоколам исследования;
- текущей экспертизы;
- экспертизы процедуры завершения исследования;
- экспертизы окончательных отчётов;
- экспертизы отчётов по нежелательным явлениям.

Во время заседания, Секретариат докладывает повестку Председателю. Секретариат ведёт записи по ходу заседания и фиксирует принятое решение. Председатель информирует членов КЭ и присутствующих о правилах заседания и оставшихся нерешённых вопросах. Заседание проходит по намеченному плану, но при этом Председатель может сделать отклонения от повестки дня в зависимости от ситуации.

КЭ разрешает исследователям, менеджерам (разработчикам) проекта присутствовать на заседаниях, касающихся их исследований для представления проекта. Исследователям разрешается также кратко изложить суть их проектов и ответить на возникшие у членов КЭ вопросы.

Процесс одобрения начинается с момента, когда эксперты дадут краткую информацию об исследовании, расскажут о результатах своих наблюдений с коммента-

риями. В случае отсутствия Экспертов Секретариат даёт краткое описание исследования, зачитывает комментарии и решение Экспертов. Затем, после представления исследования, открывается дискуссия среди членов КЭ и выслушиваются их комментарии.

Голосование. Для избежания конфликта интересов голосовать могут только независимые от исследователя и спонсоров исследования члены КЭ.

Голосование допускается только тогда, когда все приглашённые (в том числе и лица, представляющие Исследование) и члены КЭ, вступившие в конфликт интересов, покинут зал заседания.

После заседания КЭ. По окончании каждого заседания, Секретарь подписывает протокол заседания и датирует документы по результатам своей проверки.

После проверки Секретариата, Председатель КЭ проверяет протокол заседания и решение, датирует их и ставит свою подпись. Секретариат архивирует документы в соответствии с требованиями СОП по архивации.

III. СОП: Первичная экспертиза

Протокола исследования

Цель: данные СОП описывают деятельность КЭ по отношению к первично представленным для экспертизы материалам исследования. В обязанность лиц, осуществляющих экспертизу, входят: тщательное изучение переданных им материалов исследования, изложение замечаний, комментарии, рекомендаций и решения в форме оценки Протокола (Программы) исследования с последующей передачей в Секретариат КЭ.

Секретариат КЭ осуществляет приём, проверку полноты содержания и принятие к делопроизводству всех полученных для экспертизы материалов биомедицинских исследований. Представление от Заявителя проверяется на наличие подписи главного исследователя, на представлении от Заявителя ставится подпись одного из членов секретариата и дата по утверждённой форме, удостоверяющая получение документов. Определяется срок проведения экспертизы по установленным правилам и ближайший срок, и возможность представления данного Протокола исследования на заседании КЭ. При отсутствии необходимых документов (если таковое имеет место), секретариат доводит эту информацию до сведения Заявителя.

Кроме того, секретариат формирует специальные файлы для каждого отдельного биомедицинского исследования, распределяет документы для экспертизы, а после их одобрения доводит до сведения Заявителя результаты экспертизы.

Заседание КЭ. Эксперт кратко представляет в устной или письменной форме резюме Протокола исследования со своими комментариями. Возможно представление Протокола исследования представителем исследовательского центра или разработчиком проекта (при инициативных исследованиях). Председатель или уполномоченное лицо проводит обсуждение каждого рассматриваемого документа (например: протокол,

информированное согласие, сведения об исследованиях и исследовательском центре, рекламные материалы для набора испытуемых).

Рекомендации по внесению коррекции в Протокол исследования, форму информированного согласия и/или рекламные материалы для набора испытуемых заносятся в протокол заседания как «поправки, предложенные КЭ», и направляются Заявителю. Председатель или уполномоченное лицо объявляет голосование. По результатам голосования могут быть приняты следующие варианты решений:

- одобрить проведение исследования без замечаний;
- одобрить проведение исследования с несущественными замечаниями, после исправления которых, Выписка о решении КЭ может быть выдана исследователю без повторного рассмотрения;
- внести изменения в процедуры и материалы исследования (с указанием необходимых изменений) и вновь представить на рассмотрение;
- не разрешить проведение исследования (с указанием причин отказа);
- если по Протоколу исследования вынесено положительное решение (одобрение), КЭ указывает с какой частотой будет проводиться текущая экспертиза по данному исследованию. Секретариат сообщает Заявителю (исследователю или спонсору) о решении, принятом на заседании КЭ (устно и письменно).

Заявителю в установленный срок от момента заседания КЭ выдаётся Выписка из протокола, содержащая перечень документов, одобренных КЭ, указаны сроки проведения текущей экспертизы и проверки выполнения исследователем других обязательств на протяжении всего исследования. В выписке указывается отсутствие конфликта интересов членов КЭ, присутствующих на данном заседании, например «проф. Сидоров Алексей Юрьевич в голосовании не участвовал, т.к. является главным исследователем по данному Протоколу». Каждая страница решения КЭ визируется. При необходимости выдаётся список членов КЭ. Факт выдачи Выписки из протокола заседания (отправки по почте, E-mail) секретариат регистрирует.

Если КЭ голосует за отклонение Заявки на проведение биомедицинского исследования, Секретариат незамедлительно извещает Заявителя в письменной форме о принятом решении и причинах отклонения Заявки. Если Заявитель хочет подать апелляцию, он может это сделать, обратившись в Секретариат. Информация о процедуре апелляции должна содержаться в письме о решении КЭ, посланном Заявителю. Если КЭ проголосовал за внесение изменений в любой из документов, Секретариат либо делает изменения, либо посылает Заявителю письменное уведомление по поводу конкретных изменений с просьбой внести Поправки и повторно представить документы в КЭ.

IV. СОП: Инициативные исследования

Инициативные исследования (диссертационные работы) также являются первичной экспертизой, однако, учитывая актуальность этого раздела и особенно, присущие этому виду экспертизы, мы выделяем это в отдельный СОП.

Согласно Бюллетеню Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства Образования Российской Федерации №3 от 2002 г. **«О порядке проведения биомедицинских исследований у человека»:**

«Экспертный совет по медицине ВАК Минобразования России обращает внимание руководителей диссертационных советов, что при принятии к рассмотрению и защите диссертаций, тематика которых связана с использованием лекарственных средств (как зарегистрированных, так и новых, находящихся на рассмотрении), методов диагностики и лечения у человека, необходимо проверять их соответствие международным и российским законодательным актам в юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека».

«Таким образом, при планировании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования соискатель учёной степени должен строго руководствоваться нормативной и регламентирующей документацией Минздрава России, а также получить письменное информированное согласие лиц, участвующих в биомедицинском исследовании, либо их законных представителей и одобрение на проведение исследования независимого локального этического комитета».

«Без соблюдения всех вышеуказанных требований диссертация не может быть принята к рассмотрению диссертационными советами».

Процедура этической экспертизы диссертационных работ должна проводиться перед утверждением темы на Учёном Совете, а также может проводиться в процессе выполнения работы, если работа уже начата.

Исполнитель подаёт в Комитет по Этике в срок, оговоренный СОП (например, 2 недели) до планируемого заседания, следующие документы:

- аннотацию диссертационной работы;
- Протокол планируемого исследования;
- краткую аннотацию на используемые лекарственные препараты;
- профессиональную автобиографию исследователя и его научного руководителя (на русском языке);
- форму информированного согласия и информацию для пациента (если необходимо);
- Индивидуальную Регистрационную Карту (ИРК) пациента (если необходимо);
- сертификаты исследователя по Качественной Клинической Практике (GCP) и/или Качественной Лабораторной Практике (GLP)—если таковые имеются; если их нет, то соискатель должен их получить в любом образовательном учреждении.

Технический секретарь осуществляет регистрацию документов, подаваемых в Комитет по Этике. Председатель или заместитель председателя равномерно распределяет все диссертационные работы между членами Комитета по Этике для проведения экспертизы. Эксперт изучает представленные документы и составляет экспертное заключение. На заседании экспертные заключения заслушиваются, при возникновении у эксперта или членов КЭ вопросов по диссертационной работе на следующее заседание приглашается диссертант и/или его научный руководитель. При необходимости этические аспекты работы могут быть оценены независимым экспертом, мнение которого будет учтено при принятии решения КЭ. Принятое КЭ решение фиксируется в протоколе заседания. В срок, установленный СОП данного КЭ, исследователю-диссертанту на руки предоставляется Выписка из протокола заседания КЭ с обязательным указанием конфликта интересов, если он имел место.

V. СОП: Экспертиза Поправок к Протоколу

Цель данной СОП—описать процедуру экспертизы Поправок к Протоколу (Программе) исследования в КЭ. Данные СОП предназначены для работы с предварительно одобренным протоколом исследования, в который позднее были внесены Поправки, в связи с чем Поправка или Протокол исследования с включенным текстом поправки, принятой до написания финальной версии, представлен на дополнительное одобрение КЭ. Поправки к Протоколу исследования не могут быть приняты, пока они не рассмотрены и одобрены КЭ. Ответственным за работу с Поправками является Секретариат КЭ. Пакет документов по Поправкам к Протоколу исследования готовится Заявителем (спонсором или главным исследователем) и включает в себя заявку от Заявителя о необходимости внесения Поправок в ранее представленный и одобренный КЭ Протокол исследования, в которой необходимо описать поправку и причину её введения, все расхождения с оригинальным протоколом исследования и указать ожидаемые эффекты после введения Поправок. Все изменения или модификации должны быть подчеркнуты или выделены (например, курсивом или жирным шрифтом). После ознакомления с представленными документами председатель КЭ принимает решение о характере требуемой экспертизы Поправок (ускоренная или полная).

Поправки к Протоколу исследования, которые предусматривают изменение дизайна исследования, сопряжённое, по мнению председателя КЭ, с потенциальным увеличением риска для участников исследования (дополнительная терапия, изменения в критериях включения/исключения, изменения в способах введения препарата, увеличение дозировок препарата и т.д.) требуют полной экспертизы. Поправка, суть которой состоит, например, в увеличении количества исследовательских центров, изменении адреса цен-

тральной лаборатории и т.д. может быть подвергнута ускоренной экспертизе.

Председатель, его заместитель или ответственный секретарь представляют поправку и другие относящиеся к исследованию документы на заседании КЭ, затем проводится голосование. По результатам голосования могут быть приняты следующие варианты решений:

- одобрить поправку к Протоколу исследования, новую версию Информированного Согласия и т.д. без замечаний;
- приостановить исследование до момента предоставления необходимой информации;
- не приостанавливать исследование как уже одобренное, но запросить дальнейшую информацию о поправке и её влиянии на ход одобренного исследования;
- отклонить просьбу об одобрении поправки, указав причину, но дать разрешение на продолжение исследования в качестве ранее одобренного.

Секретариат сообщает Заявителю (исследователю или спонсору) о решении, принятом на заседании КЭ. Заявителю в установленный срок от момента заседания КЭ выдаётся Выписка из протокола заседания КЭ, при неодобрении КЭ Поправки к Протоколу (Программе) исследования секретариат незамедлительно извещает Заявителя в письменной форме о принятом решении и причинах отклонения Заявки. В случае, если КЭ голосует за необходимость каких-либо модификаций документации или поправок к Протоколу, Секретариат отправляет письменную просьбу Заявителю сделать необходимые изменения и снова предоставить документацию в КЭ.

VI. СОП: Ускоренная экспертиза

Целью настоящих СОП являются описание критериев, по которым выносится решение о том, какие документы исследования подлежат ускоренному рассмотрению (экспресс-изучению), а также инструкции по организации экспертизы, её проведению и вынесению решения по ускоренной экспертизе. Данные СОП предназначены отразить условия, выполнение которых позволит ускорить процесс этической экспертизы.

Документы по исследованиям, подходящие для применения процедуры ускоренной экспертизы, определяет Председатель КЭ. Это могут быть поправки к протоколам исследований, представляющие административные изменения, добавление или изъятие непроцедурных пунктов, таких как увеличение числа исследователей, изменение названия лаборатории, контактной информации исследователей и т.п. Ускоренная процедура может быть применена при проведении исследований, в которых предполагается сбор информации, не носящей конфиденциальный характер (не касающиеся частной жизни); не ожидается, что будет причинён вред общественному положению или интересам участников исследования; исключается возможность оказывать давление на участников

исследования или вызывать стрессовые ситуации. Ускоренной процедуре могут подвергаться исследования, связанные с получением биоматериалов неинвазивными способами или исследования, связанные с использованием уже одобренных методов диагностики (ЭКГ, получение данных на основе доплерографии, тесты для проверки слуха, неинвазивное измерение артериального давления и другие рутинные клинические обследования). Что касается исследований с использованием рентгеновских лучей или микроволновых методов, то они не рекомендуются для ускоренной процедуры рассмотрения. Такая экспертиза может быть применима к исследованиям с использованием данных, документов или биоматериалов, которые уже собраны или будут собраны для постоянного медицинского наблюдения или диагностики.

Если документы по исследованию соответствуют какому-либо из перечисленных критериев, секретариат передаёт их председателю КЭ, который принимает окончательное решение.

VII. СОП: Последующее наблюдение за ходом исследования

Целью настоящих СОП являются описание процедуры (частоты, периодичности и условий) проведения последующего наблюдения за ходом исследования, по которому было принято положительное решение. Последующее наблюдение может проводиться или в форме заочной экспертизы текущих данных по Протоколу (Программе) исследования или путём проведения контрольного визита в исследовательский центр для определения соответствия процесса проведения конкретного исследования требованиям по соблюдению прав участников исследования, GCP и условиям соответствующего Протокола. Данные СОП применимы ко всем видам экспертизы проведения исследования, ранее одобренного КЭ.

Рассмотрения требуют следующие события и обстоятельства, возникающие в ходе исследования:

- все Поправки к Протоколу, которые могут повлиять на соблюдение прав, безопасность и здоровье участников исследования или проведение самого исследования;
- серьёзные и непредвиденные нежелательные явления, связанные с проведением исследования или исследуемым продуктом, а также предпринятые в этой связи меры со стороны исследователей, спонсоров и официальных инстанций;
- любые события или новая информация, которые могут изменить соотношение польза/риск для участников исследования.

Плановое наблюдение за ходом исследования включает в себя: отчёт о ходе исследования не реже 1 раза в год. При участии в биомедицин-

ских исследованиях особо уязвимого контингента (дети, беременные, психически неполноценные, военнослужащие, заключённые, пожилые и т.д.) или по каким-либо другим причинам КЭ может рассматривать ход исследования чаще (например, 1 раз в 4 месяца), особенно интересуясь наличием серьёзных нежелательных явлений в исследовательском центре, их связью с исследуемыми препаратами, количеством выбывших из исследования и т.д.

VIII. СОП: Экспертиза отчётов о Нежелательных Явлениях (НЯ)

Целью этих СОП является разработка инструкций по экспертизе и последующему наблюдению по факту отчётов о развитии непредвиденных или серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) в ходе любого исследования, ранее одобренного КЭ. Факт развития НЯ должен быть оформлен исследователем или спонсором в виде отчёта и представлен в течение 10 рабочих дней от момента развития нежелательного явления в КЭ для проведения экспертизы и последующего наблюдения.

После ознакомления и экспертизы отчёта, председатель КЭ или квалифицированный эксперт решают вопрос о возможной связи НЯ с исследованием. При необходимости председатель или любой другой член КЭ могут предложить запросить Поправки к Протоколу или ИС, запросить дополнительную информацию или приостановить, или прекратить исследование. Решение принимается голосованием. Если какие-то шаги были предприняты, Секретариат КЭ сообщает об этом главному исследователю и/или спонсору.

Секретариат готовит подписанное и датированное председателем КЭ или его заместителем официальное письмо главному исследователю о том, какие действия должны быть предприняты в соответствии с решением КЭ. Если КЭ не предпринимает никаких действий, это фиксируется в протоколе заседания и исследование может быть продолжено.

IX. СОП: Закрытие Протокола исследования

Цель настоящих СОП — описать процедуру прекращения исследования Комитетом по Этике. Прекращение исследования до запланированного срока происходит по рекомендации Совета по безопасности, спонсора, руководства исследовательского центра или уполномоченных на это органов. Комитет по Этике обязан закрыть любое исследование, если обнаружено, что безопасность участников или польза от исследования оказываются под сомнением. Производится экспертиза и обсуждение документов, касающихся прекращения исследования, принимается решение, которое доводится до главного исследователя. В случае приостановки или преждевременного прекращения исследования исследователю необходимо обязательно информировать Комитет по Этике о причинах произошедшего; предоставить краткий обзор результатов, полученных к моменту прекращения или приостановки исследования.

Х. СОП: Экспертиза по окончанию исследования

Цель: данные СОП применимы к экспертизе и последующему изучению заключительного отчёта, который является обязательной формой оценки деятельности каждого исследователя и исследовательского центра.

Заключительный отчёт может быть оформлен в виде формы Заключительного отчёта об исследовании, также может использоваться другой вид представления (формат письма, форма, предоставленная спонсором и т.п.) при условии, что информация является исчерпывающей. Председатель или уполномоченное лицо проводит обсуждение по материалам отчёта. Если в процессе дискуссии любой член КЭ ставит вопрос о необходимости запроса дополнительной информации или иных действий в отношении исследования, то по согласованию выносится резюме и принимается соответствующее решение. Необходимо известить исследователя о принятом решении. Если решено не предпринимать никаких других дополнительных действий, решение заносится в протокол заседания КЭ и исследование считается законченным, а Заключительный отчёт архивируется с остальными документами по исследованию.

- заключение эксперта по протоколу;
- копия решения, направленного Заявителю;
- корреспонденция;
- все материалы, полученные в процессе наблюдения за ходом исследования;
- извещение о завершении, приостановке или досрочном прекращении исследования;
- заключительный отчёт по исследованию.

Таким образом, правильно и подробно составленные СОП — гарантия четкой работы, обеспечение качества и логической последовательности действий любого Комитета по Этике.

XI. СОП: Документация и архивирование

Целью данных СОП является обеспечение в установленном порядке инструкциями по безопасному хранению документов в течение определённого периода времени, как гарантии конфиденциальности и возможности повторного использования в любое время.

Все документы, хранящиеся в КЭ, можно условно разделить на три большие группы:

1. Документы, регламентирующие работу КЭ:
 - Устав КЭ;
 - Стандартные операционные (рабочие) процедуры (СОП).
2. Текущие рабочие документы:
 - регулярные ежегодные отчёты локальных КЭ;
 - профессиональные биографии членов локальных КЭ;
 - соглашения о конфиденциальности;
 - повестки и протоколы заседаний;

Ответственностью секретариата КЭ является обеспечение правильной подготовки, распространения и делопроизводства всех файлов, их безопасного хранения в установленном порядке в течение определённого периода времени, как гарантия конфиденциальности и возможности повторного использования в любое время.

3. Документы, непосредственно относящиеся к исследованиям (от подачи Заявки для инициации до окончания исследования и представления в КЭ заключительного отчёта):

- материалы, представляемые для рассмотрения (обязательно имя спонсора и имя главного исследователя с контактной информацией, и название Протокола исследования);

Фармакоэпидемиологическое исследование противoinфекционных лекарственных средств у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

А.С. Колбин

Кафедра аллергологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации СПбГПМА, г. Санкт-Петербург

Современная интенсивная помощь недоношенным новорожденным невозможна без использования у них системных противoinфекционных средств. Во многих странах мира обращают внимание на увеличение частоты применения у новорожденных нелегализованных в неонатологии лекарств. Проведено фармакоэпидемиологическое исследование использования противoinфекционных средств у 353 недоношенных новорожденных. По дизайну исследование было неэкспериментальным; по характеру получаемой информации — аналитическое контролируемое; по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным. Анализ исследования охватил период с 1999 по 2005 гг. В результате было выявлено, что самыми часто назначаемыми противoinфекционными средствами были аминогликозидные антибиотики и цефалоспорины. 21% назначаемых средств относят к неразрешенным в неонатологии и 7% — к используемым с нарушением инструкции по применению. При этом, была отмечена общая тенденция к достоверному увеличению частоты использования неразрешенных лекарственных средств к 2005 г. по сравнению с периодом до 2002 г.

Введение. Незрелость факторов инфекционной защиты и высокая частота инвазивных процедур приводит к тому, что новорожденные с очень низкой массой тела (НОНМТ) являются одной из групп риска по развитию инфекционных осложнений [1]. Так, по данным ряда многоцентровых исследований, частота генерализованных (бактериальных, грибковых и реже — вирусных) инфекций в структуре сепсиса с ранним или поздним началом достигает 20% и характеризуется крайне высокой летальностью [2]. В результате современная интенсивная помощь у НОНМТ невозможна без использования системных противoinфекционных лекарственных средств (ЛС) [3]. В то же время, во многих странах мира обращают внимание на увеличение частоты использования у НОНМТ нелегализованных противoinфекционных ЛС. Выявить данные тенденции может только фармакоэпидемиологический анализ (ФЭ), что и послужило целью настоящего исследования.

Задачи исследования

1. Выявить частоту использования у НОНМТ противoinфекционных ЛС;
2. Определить широту применения неразрешенных в неонатологии противoinфекционных ЛС.

Пациенты и методы исследования. Исследование было проведено в отделении реанимации новорожденных детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга. По дизайну ФЭ исследование было

неэкспериментальным; по характеру получаемой информации — аналитическим контролируемым, по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным [4]. Были выделены две группы исследования: группа А — 104 НОНМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ №1 в период с апреля 2004 по апрель 2005 гг.; группа К (контроль) 249 НОНМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ №1 в период с 1999 по 2002 гг. Критерии включения в исследование: новорожденные с массой тела менее 1500 грамм при рождении вне зависимости от пола; новорожденные со сроком гестации менее 32 недель.

Используемые противoinфекционные ЛС у НОНМТ разделяли на следующие категории: unlicensed ("неразрешенные в неонатологии"); off-label ("разрешенные в неонатологии, но использованные с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров"); on-label ("разрешенные в неонатологии") [5].

Источниками выделения ЛС в вышеперечисленные категории служили данные американской академии педиатрии и федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств [6, 7, 8]. Также были использованы базы данных Physician's Desk Reference (www.pdrel.thomsonhc.com/pdrel/librarian/action/command) и Food and Drug Administration (www.fda.gov).

Для оценки частоты использования противoinфекционных ЛС у НОНМТ применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношение шансов (OR); 95% доверительный интервал (ДИ); величину p ; альфу—ошибку для величины p (ошибка I типа); непараметрический критерий—угловое преобразование Фишера (метод ϕ); медиану (Me) [9–11]. Весь материал был обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel).

Результаты. Демографические параметры, постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений и данные по основным нозологическим формам в исследованных группах представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных в табл. 1 и 2 данных, не было выявлено статистически значимой разницы в демографических параметрах и основных нозологических формах между группами А и К (альфа > 5%). НОНМТ обычно поступали в отделение реанимации новорожденных в первые сутки жизни. Медиана гестационного возраста составила от 28 до 29 недель, а масса тела— от 1200 до 1330 г. Соотношение мальчиков и девочек достоверно не различалось. По большинству постнатальных факторов риска не было статистически значимого различия между группами К и А (альфа > 5%). Все НОНМТ имели центральный венозный катетер, получали парентеральное питание с одинаковой длительностью. Не было статистически значимых различий в длительности эндотрахеальной интубации. Основными клиническими диагнозами у обследованных НОНМТ были тяжелое постгипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) (диапазон от 34 до 35%) и синдром дыхательных расстройств

I типа (30–38%). Во всех группах обследованных НОНМТ основным сопутствующим диагнозом была глубокая незрелость (от 48 до 55%).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, все НОНМТ получали антибактериальные препараты. По аминогликозидным и цефалоспориновым антибиотикам, а также по нитроимидазолам, не было статистически значимых различий в частоте назначения между группами К и А (альфа > 5%). В группе К чаще получали аминопенициллины ($p < 0,05$), реже — гликопептиды ($p < 0,05$), карбапенемы ($p < 0,05$), фторхинолоны ($p < 0,05$), чем в группе А. Статистически достоверно чаще в период 1999–2002 гг. НОНМТ получали противовирусные ЛС ($p < 0,05$) и реже—противогрибковые ЛС ($p > 0,05$).

Из антибактериальных препаратов чаще всего у НОНМТ использовали аминогликозидные антибиотики ($p < 0,05$).

За период 2004–2005 гг. не произошло увеличения общей частоты использования аминогликозидов (альфа > 5%). Однако, произошли изменения внутри группы (табл. 4). Так, с 2004 года достоверно чаще использовали нетилмицин ($p < 0,05$). Нетилмицин относят к unlicensed у НОНМТ. Достоверно реже в группе А проводили смену гентамицина на амикацин ($p < 0,05$), но чаще — амикацин на нетилмицин ($p < 0,05$). Согласно используемой нами категории, гентамицин и амикацин относят к группе препаратов on-label. Медиана длительности использования данных антибиотиков у НОНМТ составила 7–10 дней.

Затем, по частоте назначения антибиотиков у НОНМТ "следовали" цефалоспориновые антибиотики — их получали 88 и 92% пациентов соответственно (см. табл. 3).

Таблица 1

Демографические параметры и постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений у обследованных НОНМТ

Параметры / факторы	Группа К (n=249)	Группа А (n=104)	<i>p</i>
Вес при рождении, г (<i>Me</i>)	600-1500 (1330)	740–1500 (1250)	0,80
Гестационный возраст , нед (<i>Me</i>)	24 – 32 (29)	26 – 32 (29)	0,99
Апгар			
	1 мин 5 мин	4±3 6±2	5±2 6±1
Возраст при поступлении в отделение , сут (<i>Me</i>)	1 – 2 (1)	1 – 2 (1)	0,99
Пол – мальчики, n (%)	136 (54)	22 (44)	0,11
Паритет (<i>Me</i>)	1 – 10 (2)	1 – 7 (2)	0,99
Роды по счету (<i>Me</i>)	1 – 4 (1)	1 – 6 (1)	0,99
Угроза прерывания беременности – да, %	32	27	0,36
Кесарево сечение и наркоз – да, %	29	29	0,86
Факторы риска			
Длительность пребывания в отделении, дни (<i>Me</i>)	10 – 99 (45)	13 – 18 (53)	0,087
Длительность катетеризации ЦВК*, дни (<i>Me</i>)	14 – 146 (42)	18 – 76 (34)	0,081
Длительность парентерального питания, дни (<i>Me</i>)	7 – 41 (22)	6– 52 (18)	0,40
Длительность эндотрахеальной интубации, дни (<i>Me</i>)	1 – 70 (8)	1 – 30 (5)	0,29
Использование глюкокортикоидов, %	55	54	0,87

Примечание. * – центральный венозный катетер.

Таблица 2

Сводные данные по основным нозологическим формам у обследованных НОНМТ

Нозологические формы	Основной клинический диагноз			Сопутствующий клинический диагноз		
	Группы		P	Группы		P
	К, n (%)	А, n (%)		К, n (%)	А, n (%)	
Тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС	84 (34)	36 (35)	0,85	29 (11)	9 (9)	0,51
Синдром дыхательных расстройств I типа	77 (30)	38 (36)	0,28	62 (25)	25 (24)	0,86
Глубокая незрелость	49 (20)	27 (26)	0,23	120 (48)	56 (54)	0,33
Тяжелая сочетанная гипоксия	20 (8)	0	-	0	0	-
Внутрижелудочковое кровоизлияние II-IV степени	12 (5)	3 (3)	0,34	37 (15)	13 (12)	0,54
Внутриутробная инфекция	7 (3)	0	-	0	1 (1)	-
Всего	249 (100)	104 (100)		249 (100)	104 (100)	

Таблица 3

Противомикробные ЛС у обследованных НОНМТ

Антибактериальные средства, %	Группа К (n=249)	Группа А (n=104)	P	OR (95% ДИ)
	100	100	-	-
Аминогликозидные антибиотики, %	93	96	0,71	0,55 (0,16 - 1,95)
Длительность, дни (Me)	2 - 42 (10)	3 - 30 (7)	-	-
Цефалоспориновые антибиотики, %	88	92	0,27	0,64 (0,25 - 1,63)
Длительность, дни (Me)	3 - 34 (10)	4 - 25 (8)	-	-
Пенициллины, %	85	75	0,015* 0,031**	1,89 (0,92 - 3,85)
Длительность, дни (Me)	2 - 15 (9)	3 - 14 (5)	-	-
Нитроимидазолы, %	31	36	0,63	0,79 (0,44 - 1,44)
Длительность, дни (Me)	3 - 29 (10)	3 - 32 (8)	-	-
Гликопептиды, %	25	55	<0,001	0,27 (0,15 - 0,49)
Длительность, дни (Me)	4 - 21 (14)	10 - 23 (12)	-	-
Карбапенемы, %	10	52	<0,001	0,10 (0,05 - 0,22)
Длительность, дни (Me)	5 - 34 (11)	6 - 23 (11)	-	-
Фторхинолоны, %	8	26	<0,001	0,24 (0,11 - 0,58)
Длительность, дни (Me)	4 - 32 (11)	7 - 15 (10)	-	-
Противовирусные средства, %	25	5	<0,001	6,33 (2,31 - 17,33)
Длительность, дни (Me)	15	18	-	-
Противогрибковые средства, %	25	100	<0,001	-
Длительность, дни (Me)	16	30	-	-

Примечание. * - рф для одностороннего критерия; ** - рф для двухстороннего критерия.

Также как и у аминогликозидов, в группе А не произошло увеличение общей частоты использования цефалоспоринов, но были изменения внутри группы цефалоспориновых антибиотиков. С 2004 года перестали использовать у НОНМТ цефазолин, на фоне достоверно значимого увеличения использования цефтазидима ($p < 0,05$). В группе А чаще использовали смену цефотаксима на цефтазидим ($p < 0,05$). Все используемые у НОНМТ препараты относят к on-label. Медиана длительности использования в группах А и К была 8 и 10 дней соответственно.

Затем по частоте применения следовали пенициллиновые антибиотики (табл. 5). При этом, достоверно чаще их использовали до 2002 г. (см. табл. 3). В подавляющем числе случаев использовали ампициллин. Медиана длительности лечения составила 5-9 дней. Согласно используемой нами категории, ампициллин относят к группе on-label.

Гликопептиды достоверно чаще стали использовать в группе А, по сравнению с группой К (см. табл. 3). Препаратом выбора был ванкомицин, который относят к препаратам on-label. Длительность его назначения была от 12 до 14 дней.

За исследуемые периоды не изменилась частота использования нитроимидазолов (табл. 3). При этом в 100% это был метронидазол, который относят к группе препаратов on-label.

К 2004-2005 гг. практически в пять раз увеличилась частота использования карбапенемов ($p < 0,05$). При этом, если в группе К препаратом выбора у всех НОНМТ был имипенем с циластатином, то в группе А на долю имипенема приходилось только 78%. К 2004 г. почти каждый пятый НОНМТ получал меропенем. Данные изменения крайне важны, учитывая то, что если имипенем относят к группе on-label, то меропенем — unlicensed до 3-х месяцев жизни.

Таблица 4

Аминогликозидные антибиотики у НОНМТ

Генерическое название	Группа К (n=231)	Группа А (n=100)	p	OR (95% ДИ)
Гентамицин, %	22	27	0,33	0,76 (0,39 - 1,46)
Амикацин, %	6	6	1,0	1,0 (0,31 - 3,21)
Нетилмицин, %	0	26	< 0,001	-
Гентамицин / амикацин, %	49	6	< 0,001	15,05 (6,04 - 37,53)
Гентамицин / нетилмицин, %	11	6	0,064	1,94 (0,69 - 5,46)
Гентамицин / амикацин / нетилмицин, %	8	5	0,31	1,65 (1,52 - 5,24)
Амикацин / нетилмицин, %	4	24	< 0,001	0,13 (0,04 - 0,39)
Всего, %	100	100		

Таблица 5

Цефалоспориновые антибиотики у НОНМТ

Генерические названия	Группа К, % (n=219)	Группа А, % (n=96)	p	OR (95% ДИ)
Цефтриаксон	41	32	0,063	1,48 (0,83 - 2,64)
Цефазолин	28	0	< 0,001	-
Цефтазидим	10	29	< 0,001	0,27 (0,12 - 0,59)
Цефотаксим	3	8	0,033* 0,066**	0,36 (0,09 - 1,38)
Цефотаксим / цефтазидим	12	21	0,023* 0,046**	0,51 (0,24 - 1,11)
Цефотаксим / цефтриаксон	6	10	0,23	0,57 (0,20 - 1,65)
Всего	100	100		

При анализе частоты приема противоинфекционных средств у НОНМТ было выявлено, что частота использования фторхинолонов увеличилась в три раза к периоду 2004 г. (см. табл. 3). Как в группе К, так и А в 100% случаев это был ципрофлоксацин. Данную группу препаратов относят к *unlicensed*.

Достоверно реже стали использовать к 2004 г. системные противовирусные средства—ацикловир и ганцикловир (*on-label*). Длительность использования не изменилась и составила 15–18 дней.

В группе А было отмечено достоверно значимое увеличение частоты назначения системных противогрибковых средств ($p < 0,05$). Это было связано с тем, что с 2004 года в отделении реанимации новорожденных ДГБ №1 каждый НОНМТ получал профилактику инвазивного кандидоза флуконазолом внутривенно. В группе К противогрибковые препараты использовали только в качестве лечения. В 95% эпизодов это был флуконазол (*on-label*). Амфотерицин В был назначен только лишь у 5% пациентов, получавших системные антимикотики. Данный препарат относят к группе *off-label*, так как у детей с массой тела до 2000 грамм и возрастом младше 28 дней нет данных о клинико-фармакологических исследованиях и, как следствие этого, нет четких данных о дозах и кратности введения препарата. Длительность использования противогрибковых препаратов (медиана) в группе А был 30 дней, а в группе К—16 дней.

Обсуждение и рекомендации. Введение лицензирования ЛС в перинатологии было обусловлено рядом трагедий, которые повлияли на развитие плода (талидомид) и на жизнь новорожденных (хлорамфеникол) [1, 5]. Лицензирование было введено, чтобы гарантировать безопасность и эффективность ЛС, применявшихся в клинической практике. Тем не менее, по настоящее время, испытания ЛС проводят главным образом на взрослых добровольцах. Использование этих ЛС при лечении новорожденных часто основывают с помощью модификаций ЛС, которые предназначались для взрослых, и с экстраполяцией дозировок, применяемых при лечении взрослых. Этот подход не принимает во внимание важные различия в клинической фармакологии ЛС между взрослыми, детьми и тем более новорожденными, особенно недоношенными [1, 3]. Недавно были опубликованы данные ФЭ исследования по анализу информативности данных о ЛС используемых в педиатрии [12]. Анализу были подвергнуты 53 исследования, содержащих информацию о 33 новых ЛС, зарегистрированных в США в период с июля 1998 г. по апрель 2002 г. В результате было выявлено, что только в 23% исследований была изучена безопасность ЛС у детей; в 43%—эффективность и безопасность; в 34%—фармакокинетика и/или фармакодинамика. Дозы для детей были отмечены только лишь в инструкциях по применению у 13% ЛС. Авторы делают вывод, что от 50 до 70% ЛС, используемых в США, не имеют достаточной информации в инструк-

циях по применению у детей. Подобных исследований в России не проводилось, однако, учитывая практически отсутствие современной фарминдустрии, эти данные можно экстраполировать на отечественную "почву".

Все это иллюстрирует тот факт, что дети не имеют одинакового доступа к безопасным и законодательно одобренным ЛС по сравнению со взрослыми. Вопрос применения лицензированных или, так называемых, *off-label* ЛС в педиатрии впервые возник и вызвал озабоченность в конце 60-х годов XX века в США. Не так давно внимание клинических фармакологов сфокусировалось на распространении практики применения *unlicensed* и *off-label* ЛС в Европе и в России [5, 13–20].

В настоящем исследовании в качестве методики был выбран обзор потребления ЛС, который считают одним из видов ФЭ исследований [21]. Обычно данные о потреблении ЛС представляют в виде показателя *Defined Daily Dose (DDD)*. Однако, методология *DDD* не может быть использована в качестве единицы измерения для оценки потребления ЛС у детей и у пациентов с нарушением органов элиминации, прежде всего печени [22]. Это является одной из основополагающих причин того, что ФЭ исследования в педиатрии, особенно в неонатологии, крайне редки. В связи с этим, многими авторами допускается проведение ФЭ исследований по таким аспектам, как частота применения и длительность курса [17, 20]. В результате было выявлено, что самыми часто назначаемыми противоинфекционными ЛС у НОНМТ были аминогликозидные антибиотики и цефалоспорины преимущественно третьего поколения. Обращает на себя внимание высокая частота использования гентамицина и ванкомицина—у 26 и у 50% пациентов соответственно. К примеру, в Великобритании и Австралии у НОНМТ частота использования гентамицина и ванкомицина—до 14 и до 9% соответственно [15, 19]. В настоящем ФЭ исследовании 21% назначаемых ЛС относят к *unlicensed* и 7% — к *off-label*. При этом была отмечена общая тенденция к достоверному увеличению частоты использования *unlicensed* к 2005 году по сравнению с периодом до 2002 года [20]. Согласно литературным данным, средняя пропорция *unlicensed* и *off-label* в Европе и США—11 и 47% соответственно [5, 13–19]. В России видна достоверная тенденция к росту *unlicensed* ЛС у НОНМТ.

Причины, традиционно приводимые в качестве оправдания недостатка качественного тестирования ЛС для лечения детей, таковы: подобные испытания экономически невыгодны, учитывая небольшое число назначений, которое за этим следует, и то, что очень непросто получить разрешение для таких испытаний. Кроме того, высказываются опасения и сомнения в том, являются ли подобные фармацевтические испытания этичными в случае, когда речь идет о новорожденных. Настоящая ситуация, когда ЛС, которые не получили формальной оценки как соответствующие требованиям для лечения НОНМТ, тем не менее имеют широкое применение, куда более

неэтична, нежели проведение грамотных исследований с целью выяснения того, насколько данные ЛС безопасны и эффективны. В Европе и США возникала озабоченность и в связи с возможной ответственностью того, кто назначает данное ЛС в случае негативных последствий, связанных с применением нелегализованных или off-label ЛС. Подобных "вопросов" к организаторам здравоохранения и практикующим врачам в России пока нет, однако, прецедент может возникнуть в любой момент.

Таким образом, была выявлена высокая частота назначения у НОНМТ нелегализованных ЛС. Анализ был проведен только в группе противинфекционных ЛС, но подобная тенденция, скорее всего, наблюдается и при использовании других ЛС.

Назначая нелегализованные и off-label ЛС, неонатологи потенциально рискуют понести ответственность. К сожалению, если они должны обеспечить своих пациентов наиболее эффективным из известных им способов лечения, у них зачастую нет выбора. Организаторы здравоохранения, неонатологи, клинические фармакологи, представители фармакологической промышленности несут ответственность за то, чтобы обеспечить новорожденным безопасные и эффективные ЛС. Необходимы соответствующие испытания ЛС у НОНМТ. Конечно, все это стоит дорого и требует серьезных усилий, но если мы не начнем думать об этом и делать это сейчас, то и через десять лет будем в том же положении, что и сегодня.

Литература

1. Неонатология: Учебн. Пособие: В 2 т. / Шабалов Н.П. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: Медпресс-информ, 2004; 608.
2. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 17: 3: 638-680.
3. Шабалов Н.П. Современная терапия в неонатологии. М.: МЕДпресс 2000; 261.
4. Strom B.L. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1994; 15-29.
5. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric inpatients. *Aust J Hosp Pharm* 1999; 29: 265-268.
6. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003:927.
7. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-fifth edition). USA; 2005:158.
8. Чукалин А.Г., Вилков А.И., Белоусов Ю.Б. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск II. М.: ЭХО, 2001; 963.
9. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998; 347.
10. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Гублер Е.В. Л.: Медицина, 1978; 296.
11. Altman D.G. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317: 1309-1312.
12. Roberts R., Rodriguez W., Murphy D. et al. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003 Aug 20; 290: 7: 905-911.
13. Pons G., Lassale C., Eschwege E. How to improve drug development and utilization in pediatrics. *Therapie* 1999 Jul Aug; 54: 4: 423-432.
14. Conroy S., Coonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000 January 8; 320 (7227): 7982.
15. Conroy S., McIntyre J., Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 142-145.
16. t'Joung G.W., Vulto A.G., de Hoog M., Shimmel K.J., Tibboel D., van den Anker J.N. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000; 343: 112.
17. Avenel S., Bomkatz A., Dassieu G., Janaud J.C., Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr* 2000; 143-147.
18. t'Joung G.W., Vulto A.G., de Hoog M., Shimmel K.J., Tibboel D., van den Anker J.N. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108: 1089-1093.
19. Colm P., O'Donnell F., Robyn J. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit *Pediatrics* 2002; 110: 5.
20. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Карпов О.И. Фармакоэпидемиология противинфекционных средств у недоношенных новорожденных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2004; 5: 69-73.
21. Стратимский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение. *Клиническая фармакология и терапия* 2001; 10: 4.
22. Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the Defined Daily Dose - problems and potential for standardizing drug use research worldwide. In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group 2000; 1-9.

Возможности применения лизиноприла при заболеваниях печени

К.Г. Гуревич¹, Ю.Б. Белоусов²

¹ — Кафедра ЮНЕСКО, Московский государственный медико-стоматологический университет

² — Кафедра клинической фармакологии РГМУ, г. Москва

Введение

На мировом фармацевтическом рынке лизиноприл занимает второе место по популярности после эналаприла, однако в РФ он используется недостаточно широко. Клинические исследования показали высокую эффективность применения препарата при гипертонии, застойной сердечной недостаточности, диабетической ретино- и нефропатии [1]. Он снижает вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин у больных, перенесших инфаркт миокарда, и замедляет процессы ремоделирования левого желудочка. Также препарат обладает кардиопротективным действием [2].

По своей химической природе лизиноприл относится к активным лекарствам, а не “продрагам”. Тем самым, имея тот же профиль терапевтической переносимости, что и другие ингибиторы АПФ, препарат существенно отличается по своим фармакологическим свойствам от других препаратов этой группы (табл. 1), которые, в отличие от лизиноприла, поступают в организм человека в неактивном виде. Поэтому всем ингибиторам АПФ, кроме лизиноприла и каптоприла требуется предварительная активация ферментами печени. Однако лизиноприл обладает более длительным действием, чем каптоприл, что обуславливает большую комплаентность терапии первым

по сравнению со вторым. Биодоступность лизиноприла при пероральном приеме составляет 25-50%; прием пищи не влияет на скорость его всасывания. После однократного приема препарата концентрация в крови достигает максимума через 6-8 ч и совпадает с максимальным гипотензивным эффектом [4].

Лизиноприл не связывается с белками плазмы. Средний объем распределения составляет 124 л. У пожилых больных концентрация препарата в крови в 1,5-2 раза выше, чем у молодых. У пожилых больных с тяжелой сердечной недостаточностью меняется площадь под фармакокинетической кривой: у молодых и пожилых здоровых людей она равна 526 и 870 нг·ч/мл соответственно, а у пожилых больных с сердечной недостаточностью — 1200 нг·ч/мл. Более 97% лизиноприла выделяется в неизменном виде с мочой и калом. Помимо гломерулярной фильтрации, по-видимому, лизиноприл выделяется путем тубулярной секреции и реабсорбции. Период полувыведения составляет 12,6 ч у здоровых добровольцев, у больных с хронической почечной недостаточностью период полуэлиминации удлиняется до 50 ч. Стабильная равновесная концентрация препарата в крови достигается при его приеме в течение 2-3

Сравнительная фармакокинетика ингибиторов АПФ [3]

Таблица 1

Препарат	Наличие активного метаболита	Путь элиминации из организма	Продолжительность терапевтического действия, ч
Беназеприл	Да	Почечный	24
Каптоприл	Нет	Почечный	6-12
Цилазаприл	Да	Почечный	Более 24
Эналаприл	Да	Почечный	18-24
Фозиноприл	Да	Почечный, печеночный	24
Лизиноприл	Нет	Почечный	24
Моэксиприл	Да	Почечный	12-18
Периндоприл	Да	Почечный	24
Квинаприл	Да	Почечный	24
Рамиприл	Да	Почечный	24
Спираприл	Да	Печеночный	24
Трандолаприл	Да	Почечный, печеночный	Более 24

дней [5]. Почечный клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому при заболеваниях почек требуется снижение дозы препарата [6].

Начало терапевтического действия лизиноприла сравнимо с таковым для эналаприла. Максимум снижения АД наблюдается в период от 4 до 6 ч после приема препарата. Фактически продолжительность терапевтического действия лизиноприла составляет 24 ч и более, что обуславливает возможность его назначения 1 раз в сутки. Он на длительное время блокирует активность АПФ, способствует подавлению активности ангиотензина II и уменьшает освобождение альдостерона. Кроме того, лизиноприл вызывает накопление в крови вазодилаторов — брадикинина и простагландин [7].

Так как лизиноприл не метаболизируется печенью, то заболевания печени не сказываются на фармакокинетике препарата [8]. Ранее мы показали [9], что изменение содержания белков крови, например, связанные с заболеваниями печени, могут сказываться на режимах дозирования лекарственных средств, которые связываются с белками крови. Так как лизиноприл не связывается с белками плазмы, то при заболеваниях печени не надо изменять режимы дозирования этого препарата. Таким образом, лизиноприл обладает целым рядом уникальных свойств:

- сохраняет активность при заболеваниях печени;
- применяется без возрастных ограничений;
- нет необходимости менять дозировку в зависимости от генетических особенностей;
- применяется при изменении плазменного состава крови;
- нет лекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизирующимися в печени или же имеющими высокую степень связывания с белками крови.

Анализ этих и других особенностей применения лизиноприла, так или иначе связанных с функционированием печени, посвящен настоящий обзор.

Применение лизиноприла при заболеваниях печени.

При хронических заболеваниях печени, например при циррозе, применение лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, может привести к прогрессированию основного заболевания. Лекарственные средства, взаимодействующие с цитохромом P450, могут индуцировать гибель клеток в условиях гипоксии. Именно поэтому при хронических заболеваниях печени предпочтение отдается препаратам, которые не метаболизируются печеночными ферментами. Так, доказано, что при циррозе печени наиболее безопасно применение гидрофильных ингибиторов АПФ типа лизиноприла [10].

Показано, что при циррозе несколько изменяется фармакокинетика лизиноприла. В частности, увеличивается пиковая концентрация препарата в крови, что может быть связано с увеличением его абсорбции. Площадь под фармакокинетической кривой и время полувыведения препарата у пациентов с циррозом

печени практически не меняется по сравнению со здоровыми добровольцами. В целом, степень изменения фармакокинетического профиля лизиноприла при циррозе меньше, чем для эналаприла. Поэтому при циррозе не требуется изменять режимы дозирования лизиноприла, тогда как в случае с эналаприлом надо несколько уменьшать дозировку [11].

При развитии ожирения обычно наблюдается жировой гепатоз. Однако, так как лизиноприл не метаболизируется печенью, то нет необходимости менять его дозировку при ожирении. Так, многоцентровое исследование TROPHY показало, что у больных с ожирением и артериальной гипертензией применение лизиноприла в дозе 10-40 мг эффективно снижает артериальное давление. Не было выявлено разницы в терапевтических эффектах препарата у лиц с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [12].

Известно, что с уменьшением активности ферментов печени связана неэффективность применения большинства ингибиторов АПФ у лиц с хроническим алкоголизмом [13]. У лиц с алкогольным поражением печени описано нарушение активации ингибиторов АПФ [14], причем механизм данного явления до конца не изучен. Так как обычно у этих пациентов имеется вторичная артериальная гипертензия, то для их лечения препаратами первого выбора являются ингибиторы АПФ, т.к. использование других гипотензивных препаратов у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, либо малоэффективно, либо неэффективно.

При назначении врачом ингибиторов АПФ больным с артериальной гипертензией, страдающим алкоголизмом, в первую очередь приходится делать выбор между лизиноприлом и каптоприлом. При этом лизиноприл обладает более продолжительным действием, чем каптоприл, что делает его наиболее приемлемым для применения у лиц, страдающих алкоголизмом [15].

В последние годы стали появляться публикации, что лизиноприл не только не метаболизируется печенью, но и может способствовать ее регенерации. Так, пожилым крысам проводили операцию гепатэктомии. Восстановление печени наблюдали через 12, 24, 36, 48, 72 и 120 ч после операции. Регенерацию оценивали по накоплению ДНК и по массе органа. Показано, что лизиноприл более активно, чем каптоприл и эналаприл влияет на процессы регенерации [16]. В другом эксперименте путем введения тетраоксида углерода крысам добивались развития фиброза печени. Назначение этим животным лизиноприла приводило к накоплению РНК в клетках печени, что свидетельствовало о процессе регенерации. В контрольной группе, которая не получала лизиноприл, подобных эффектов не наблюдалось [17].

В культуре гепатоцитов выявлено цитотоксическое действие эналаприла, квинаприла, фозиноприла и каптоприла. Вероятно, в основе этого феномена лежит взаимодействие препаратов с цитохромом P450. Данное предположение основывается на том, что

ни лизиноприл, ни эналаприлат подобным действием не обладают. Более того, лизиноприл способен стимулировать процессы деления клеток [18].

Выявлено, что лизиноприл не влияет на функцию нормальной печени. Так, пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией получали лечение лизиноприлом в дозе 20–40 мг в течение 12 недель. За это время не было отмечено изменения липидного спектра, а также толерантности к глюкозе и уровня инсулина крови [19].

В другом исследовании 118 молодых людей с артериальной гипертензией получали лечение лизиноприлом в дозе 20 мг или рядом других гипотензивных препаратов. В течение 8 недель помимо артериального давления в плазме крови контролировались: холестерин, фибриноген, триглицериды, мочевая кислота, глюкоза, креатинин, калий. Из всех изучаемых показателей лизиноприл приводил лишь к некоторому снижению уровня холестерина, тогда как остальные величины оказывались неизменными. Таким образом, лизиноприл не оказывает влияния на процессы метаболизма и синтеза, протекающие в печени [20].

Мета-анализ побочных эффектов ингибиторов АПФ показал, что некоторые препараты, например, каптоприл и эналаприл обладают гепатотоксическим действием. Обычно оно проявляется в виде холестаза, однако в тяжелых случаях наблюдается развитие печеночной недостаточности. Для лизиноприла этот эффект не свойственен [21].

Возможности применения лизиноприла при возрастных изменениях печени. С возрастом наблюдается уменьшение активности печеночных ферментов. Однако, так как лизиноприл не метаболизируется печенью, то его метаболизм не меняется. Доказано, что у больных пожилого возраста абсорбция препарата не меняется. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому с возрастными изменениями клиренса креатинина уменьшается и клиренс лизиноприла. Целый ряд исследований позволил выявить, что у пожилых больных требуется изменение дозировки препарата только по клиренсу креатинина, а не по функционированию печени [22]. Однако, при развитии хронической застойной сердечной недостаточности у ряда пожилых больных наблюдается замедление выведения лизиноприла, что может потребовать соответствующей корректировки в режимах назначения препарата [23].

Приведенным выше исследованиям несколько противоречат данные *T. D. Giles* (1990). Им было показано, что пожилым больным с застойной сердечной недостаточностью не требуется корректировки назначения лизиноприла. Также нет необходимости менять режимы дозирования препарата, когда клиренс креатинина составляет 71,6 мг/дл и выше. Автором отмечено, что в дозе 5–20 мг/сут препарат хорошо переносится пожилыми больными. Его прогностичес-

кий эффект применения у пожилых больных хронической сердечной недостаточностью такой же или лучший, чем у молодых [24].

S. G. Chrysant и соавт. применяли лизиноприл в дозе 10 мг/сут или гидрохлортиазид в дозе 12,5 или 25 мг/сут или их комбинацию у пожилых больных с артериальной гипертензией. Исследование выполнено на 505 пациентах двойным слепым методом. Исходное диастолическое давление было от 100 до 114 мм рт.ст. Через 12 недель диастолическое давление снизилось во всех группах. При этом лизиноприл хорошо переносился и не вызывал побочных эффектов [25].

В многоцентровом исследовании AMAZE 1096 пациентов с артериальной гипертензией получали лизиноприл в дозе 20 или 40 мг в течение 8 недель или комплексную терапию с кандесартаном в дозе 16 мг в течение 2 недель. Гипотензивные эффекты лизиноприла оказались сравнимы с таковыми для комплексной терапии, при этом возраст больных не оказывал влияния на эффективность лечения [26].

Данные многоцентрового исследования GISSI-3, проведенного у больных после инфаркта миокарда, показывают, что возраст практически не влияет на эффективность терапии лизиноприлом. У 68–89% пожилых пациентов он оказался эффективным для снижения артериального давления. Конечные точки, достигаемые на фоне терапии лизиноприлом, превосходили таковые для эналаприла, каптоприла и дигоксина. Лечение лизиноприлом в дозе 2,5–20 мг/сут было наиболее экономически и терапевтически оправданным [27].

В многоцентровое исследование ATLAS было включено 3164 больных с хронической сердечной недостаточностью (функциональный класс II–IV). Пациенты получали лизиноприл в дозе 2,5–35 мг/сут в среднем 46 мес. Применение лизиноприла в равной степени снижало смертность у молодых и пожилых пациентов [28].

В другом многоцентровом исследовании пожилые больные с артериальной гипертензией рандомизированно получали дилтиазем или лизиноприл или же их комбинацию. Лизиноприл в дозе 10 мг/сут обладал той же терапевтической эффективностью, что и у молодых людей. Наиболее эффективной оказалась схема лизиноприл 10 мг + дилтиазем 240 мг [29].

Еще в одном исследовании изучалась переносимость лизиноприла в дозе 5–40 мг/сут у 60 пожилых больных в возрасте 65–85 лет с артериальной гипертензией. У всех больных препарат хорошо переносился и оказывал положительное влияние на артериальное давление. Через 12 недель терапии было отмечено увеличение гломерулярной фильтрации [30].

В открытом двойном слепом исследовании HUYET изучалась возможность предотвращения инсультов у 2100 лиц с артериальной гипертензией старше 80 лет. Они получали либо плацебо, либо лизиноприл в дозе от 2,5 мг, либо диуретик (бендрофлуазид) в дозе от 2,5 мг. По показаниям всем пациентам мог назначаться дилтиазем в дозе 120–240 мг/сут. Активное лечение привело к снижению

числа инсультов и числа смертей. Эффекты всех схем активной терапии оказались сравнимы. Отмечена хорошая переносимость лизиноприла [31].

Постмаркетинговое исследование, проведенное в Канаде, включало анализ применения лизиноприла 10289 пациентами с артериальной гипертензией, которые применяли препарат не менее 2 недель. Переносимость препарата и его терапевтический эффект не зависели от возраста респондентов [32].

Другой возрастной группой, имеющей особенности функционирования печени, являются дети. У них наблюдается недоразвитие печеночных ферментов, что обуславливает сложности применения ингибиторов АПФ, метаболизирующихся печенью. 115 детям с гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет назначали лизиноприл. Препарат применяли рандомизировано в следующих дозах: детям весом до 50 кг — низкой (0,625 мг/сут), средней (2,5 мг/сут), высокой (20 мг) и весом от 50 кг — низкой (1,25 мг/сут), средней (5 мг), высокой (40 мг). Были показаны дозозависимые эффекты лизиноприла на артериальное давление, проявившиеся через 2 недели. Во всех случаях эффекты лизиноприла превосходили таковые у плацебо. Терапевтический эффект не зависел от возраста пациентов. У всех детей препарат переносился хорошо [33].

Применение лизиноприла в зависимости от генетических особенностей. В открытом исследовании ZESTRIL лизиноприл назначался в дозе 10–40 мг/сут нигерийским пациентам с артериальной гипертензией. Препарат хорошо переносился, и в течение 16 недель наблюдения удавалось достигнуть стойкого снижения артериального давления. В целом терапевтические эффекты лизиноприла, полученные в данном исследовании, не отличались от таковых для лиц белой расы [34]. В другом исследовании также доказано, что переносимость и терапевтическая эффективность лизиноприла при артериальной гипертензии для лиц европеоидной и негроидной рас сходны [35].

Лица европеоидной и негроидной рас получали лизиноприл в дозе 10–40 мг/сут по поводу артериальной гипертензии. Вне зависимости от расовой принадлежности препарат переносился хорошо и позволял добиться сходных терапевтических результатов. Также в исследовании было отмечено, что возраст пациентов не влиял на эффективность терапии [36].

Анализ по подгруппам многоцентрового исследования ALLHAT показал, что эффективность лечения артериальной гипертензии лизиноприлом не зависела от расовой принадлежности. Также не было выявлено связи между дозой препарата и его переносимостью

с расовыми особенностями пациентов с артериальной гипертензией [37].

Применение лизиноприла при изменении плазменного состава крови. При прогрессировании сахарного диабета может наблюдаться развитие микроальбуминемии, приводящей к снижению содержания белков плазмы крови. Мета-анализ показал, что, если не происходит изменения клиренса креатинина, то не требуется изменения дозировки препарата. В целом применение лизиноприла у больных с сахарным диабетом с микроальбуминемией столь же эффективно, как и без микроальбуминемии [38].

Пациентам с микроальбуминемией и артериальной гипертензией рандомизировано назначали разные дозы лизиноприла или кандесартана. Показано, что оба препарата хорошо переносятся. Эффективность терапии препаратами разных классов зависела от индивидуальной чувствительности к ним, а не от степени микроальбуминемии и нарушения белкового состава плазмы крови. Важно отметить, что лизиноприл не влиял на выраженность микроальбуминемии [39].

Отсутствие взаимодействия лизиноприла с препаратами, имеющими печеночный метаболизм или связывающихся с белками крови. Лизиноприл не только не имеет печеночного метаболизма, но и не связывается с белками крови. Все это обуславливает отсутствие его взаимодействия с лекарственными веществами, метаболизирующимися в печени или же имеющими высокую степень связывания с белками крови [40]. Из всех ингибиторов АПФ лизиноприл имеет наибольший профиль терапевтической безопасности и наименьшее число лекарственных взаимодействий [41]. Доказано, что лизиноприл не имеет лекарственных взаимодействий с индометацином [42], фуросемидом [43], нифедипином [44], пропранололом, дигоксином, глибенкламидом [45].

Заключение. Таким образом, было показано, что лизиноприл обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками, которые обуславливают неограниченные возможности его применения при заболеваниях печени, нарушениях белкового обмена. Также нет необходимости менять дозировку препарата в зависимости от расовой принадлежности или же возраста пациента. Хорошая переносимость и низкая стоимость терапии позволяют считать лизиноприл препаратом первого выбора в ряду ингибиторов АПФ.

Литература

1. Тхостова Э.Б. Лизиноприл: обзор клинических исследований. Качественная клиническая практика 2001; 2: 35-47.
2. Dickstein K. Hemodynamic, hormonal, and pharmacokinetic aspects of treatment with lisinopril in congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: Suppl.3: 73-81.
3. Bicket D.P. Using ACE Inhibitors Appropriately. Am Fam Physician 2002; 66: 461-468, 473.
4. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. Am J. Med. 1988; 85: 25-30.
5. Lancaster S.G., Todd P.A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs 1988; 35: 646-669.
6. Neubeck M., Fliser D., Pritsch M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisinopril in advanced renal failure: consequence of dose adjustment. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1994; 46: 537-543.
7. 6th Report on the JNC on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment with BP. Arch Int Med 1997; 157: 2113-2446.
8. Flamenbaum W., Chadwick B., Degaetano C. Bioability of enalapril and lisinopril in subjects with hepatic impairment. Am J Hypert 1991; 4: 33A.
9. Туревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Роль транспортных белков в режимах рационального дозирования лекарственных средств. Фарматека 2003; 9: 76 - 79.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. РМЖ 1998; 6: 23: 1-5.
11. Hayes P.C., Plevris J.N., Bouchier I.A. Pharmacokinetics of enalapril and lisinopril in subjects with normal and impaired hepatic function. J Hum Hypertens 1989; 3: Suppl 1: 153-158.
12. Reisin E., Weir M.R., Falkner B., Hutchinson H.G., Anzalone D.A., Tuck M.L. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension 1997; 30: 1. Pt. 1: 140-145.
13. Opie L. ACE-inhibitors. N.Y., 1999.
14. Gill M.A., Kirchain W.R. Alcoholic liver disease. Stamford, 1997.
15. Song J.C., White C.M. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 3: 207-224.
16. Ramalho F.S., Ramalho L.N., Castro-e-Silva Junior O., Zucoloto S., Correa F. M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration in rats. Hepatogastroenterology 2002; 49: 47: 1347-1351.
17. Ohishi T., Saito H., Tsusaka K., Toda K., Inagaki H., Hamada Y., Kumagai N., Atsukawa K., Ishii H. Anti-fibrogenic effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on chronic carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. Hepatol Res 2001; 21: 2: 147-158.
18. Jurima-Romet M., Huang H.S. Comparative cytotoxicity of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cultured rat hepatocytes. Biochem Pharmacol 1993; 46: 12: 2163-2170.
19. Gajdos M., Spustova V., Dzurik R. Lisinopril in the monotherapy of patients with essential hypertension: the effect of therapy on glucose and lipid metabolism. Cas Lek Cesk 1993; 132: 23: 709-714.
20. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D., Marasi G., Vanasia A., Villa G. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 5: 471-476.
21. Hagley M.T., Hulisz D.T., Burns C.M. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Pharmacother 1993; 27: 2: 228-231.
22. Тхостова Э.Б. Клиническая эффективность лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гедон Рихтер в СНГ 2001; 4: 20-24.
23. Johnston D., Duffin D. Drug-patient interactions and their relevance in the treatment of heart failure. Am J Cardiol 1992; 70: 10: 109-112.
24. Giles T.D. Clinical experience with lisinopril in congestive heart failure. Focus on the older patient. Drugs 1990; 39: Suppl 2: 17-22.
25. Chrysant S.G. et al. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril- hydrochlorothiazide combination. Arch Intern Med 1994; 154: 737-743.
26. Izzo J.L. Jr, Weinberg M.S., Hainer J.W., Kerker J., Tou C.K.; AMAZE. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs. up-titration of lisinopril: the AMAZE trials. J Clin Hypertens (Greenwich), 2004; 6: 9: 485-493.
27. Langtry H.D., Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. Drugs Aging 1997; 10: 2: 131-166.
28. Poole-Wilson P.A., Uretsky B.F., Thygesen K., Cleland J.G., Massie B.M., Ryden L; Atlas Study Group. Assessment of treatment with lisinopril and survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. Heart 2003; 89: 1: 42-48.
29. Chan P., Lin C.N., Tomlinson B., Lin T.H., Lee Y.S. Additive effects of diltiazem and lisinopril in the treatment of elderly patients with mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 7 Pt 1: 743-749.
30. Laher M.S. Lisinopril in elderly patients with hypertension. Long term effects on renal and metabolic function. Drugs 1990; 39: Suppl 2: 55-63.
31. Bulpitt C.J., Fletcher A.E., Amery A., Coope J., Evans J.G., Lightowler S., O'Malley K., Palmer A., Potter J., Sever P. The hypertension in the very elderly trial (HYVET). Rationale, methodology and comparison with previous trials. Drugs Aging 1994; 5: 3: 171-183.
32. Huckell V.F., Belanger L.G., Kaziminski M., Subramanian T., Cox A.J. Lisinopril in the treatment of hypertension: a Canadian postmarketing surveillance study. Clin Ther 1993; 15: 2: 407-422.
33. Saffer B., Zhang Z., Miller K., Vogt B.A., Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 10: 795-800.
34. Abengowe C.U., Ezedinachi E.N., Balogun M.O. An open trial of lisinopril ('ZESTRIL') in mild to moderate hypertension in Nigeria. West Afr J Med 1997; 16: 4: 218-222.
35. Weir M.R., Kong B.W., Jenkins P., Lavin P.T. Comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and sustained-release verapamil in black patients with hypertension. Clin Ther 1991; 13: 3: 409-416.
36. Cummings D.M., Amadio P. Jr, Taylor E.J. Jr, Balaban D.J., Rocci M.L. Jr, Abrams W.B., Feinberg J., Vlasses P.H. The antihypertensive response to lisinopril: the effect of age in a predominantly black population. J Clin Pharmacol 1989; 29: 1: 25-32.
37. Wright J.T. Jr, Dunn J.K., Cutler J.A., Davis B.R., Cushman W.C., Ford C.E., Haywood L.J., Leenen F.H., Margolis K.L., Papademetriou V., Probstfield J.L., Whelton P.K., Habib G.B.; ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. JAMA 2005; 293: 13: 1595-1608.
38. Goa K.L., Haria M., Wilde M.I. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. Drugs 1997; 53: 6: 1081-1105.
39. Morgan T., Anderson A., Bertram D., MacInnis R.J. Effect of candesartan and lisinopril alone and in combination on blood pressure and microalbuminuria. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2004; 5: 2: 64-71.
40. Диротон — эффективная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Еженедельник АПТЕКА 2001 от 4.6. № 22 (293).
41. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. Clin Pharmacokinet 1993; 25: 1: 20-58.
42. Breckenridge A.M. Drug interactions with ACE inhibitors. J Hum Hypertens 1989; 3: Suppl 1: 133-138.
43. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. Am J Med 1988; 85: 3B: 25-30.
44. Lees K.R., Reid J.L. Lisinopril and nifedipine: no acute interaction in normotensives. Br J Clin Pharmacol 1988; 25: 3: 307-313.
45. Gomez H.J., Cirillo V.J., Moncloa F. The clinical pharmacology of lisinopril. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: Suppl 3: 27-34.

Клиническая фармакогенетика: тернистый путь внедрения в клиническую практику

Д.А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова,
Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП», г. Москва

Несмотря на достижение медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС), проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

Когда говорят о безопасности фармакотерапии, приводят впечатляющие цифры: только в США, ежегодно регистрируется более 2 миллионов нежелательных лекарственных реакций (НЛР); более 100 тысяч человек умирают по причине НЛР; экономический ущерб от НЛР возрос с 76,6 (1997 год) до 177,4 миллиардов долларов (2001 год) [12]. В то же время, эффективность фармакотерапии также остается недостаточной. Так, по данным Silber В.М., не «отвечают» на фармакотерапию 20-40% больных депрессиями, 20-70% больных язвенной болезнью, 30-75% больных с гиперлипидемиями, 40-75% больных бронхиальной астмой, 50-75% больных сахарным диабетом, 70-100% больных онкологическими заболеваниями, 10-75% больных артериальной гипертензией, 30-60% больных с мигренью, 20-50% больных артрозами, 25-75% больных шизофренией [23].

Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий т.н. персонализированной (персонифицированной) медицины [1]. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента [1, 10, 16]. Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества подобных факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [10].

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Итак, клиническая фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств (ЛС) (рис. 1) [20]. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринметилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов так называемых транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-C,

OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина-P (MDR1) [2]. Ко второй группе отнесены гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы [27]. Именно выявление конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а, следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а, в некоторых случаях и тактику ведения пациентов [3, 5, 6, 10, 16, 19].

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

По нашему мнению, фармакогенетический тест может считаться пригодным для клинической практики при следующих условиях:

1. Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).

2. Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
3. Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
4. Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
5. Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

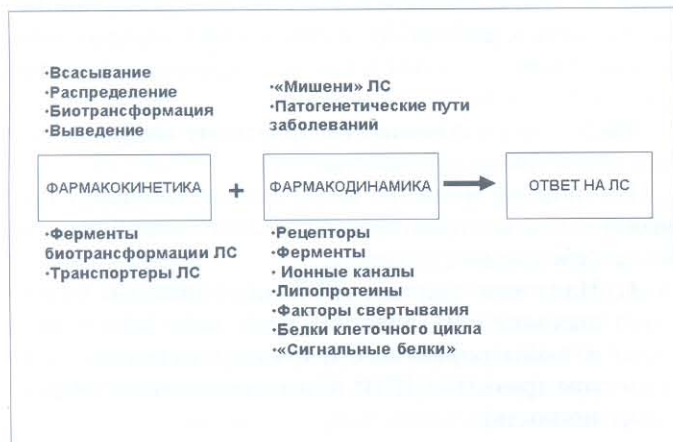
Внедрению фармакогенетического теста в клиническую практику всегда предшествует серия клинико-фармакогенетических исследований.

КАК ПРОВОДЯТСЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ?

Сначала необходимо найти и доказать наличие ассоциации между носительством конкретного аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом на определенное ЛС (развитие НЛР или недостаточная эффективность) [18]. В табл. 1 приводятся обнаруженные к настоящему времени ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 и неблагоприятными фармакологическими ответами.

Рис. 1

Ответ на ЛС зависит от фармакокинетики и фармакодинамики. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС могут влиять на фармакокинетику, в то время, как полиморфизмы генов белков-мишеней ЛС и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику.



При изучении полиморфизма генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС проводят определение концентрации ЛС в группах лиц, разделенных в зависимости от носительства того или иного аллельного варианта. Как правило, это ЛС, для которых уже известно, что они являются субстратами для фермента биотрансформации или транспортера, полиморфизм гена которого изучается. На первом этапе в клинические испытания (КИ) включают небольшое количество здоровых добровольцев (12-30 человек), а ЛС применяется однократно, при этом анализируются не только фармакокинетические параметры, но и, если это возможно, фармакодинамические эффекты (например, АД — для антигипертензивных ЛС, уровень глюкозы в крови — для пероральных гипогликемических ЛС и т.д.). Однако в случаях, если изучаемое ЛС вызывает фармакодинамические эффекты только при длительном применении (статины) или только при наличии патологии (анальгетики), то ограничиваются анализом только их фармакокинетики. Уже на этом этапе могут быть найдены различия фармакокинетических параметров (клиренс, период полувыведения, AUC и т.д.) у лиц, являющихся носителями того или иного аллельного варианта изучаемого гена, по сравнению с теми, кто его не несет. В последующем, проводятся КИ, также с участием здоровых добровольцев, при этом ЛС применяется длительно. В этих КИ, как правило, изучается равновесная концентрация ЛС, регистрируются фармакодинамические эффекты в т.ч. и НЛР. После этого проводятся КИ с участием пациентов. Они также делятся в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена и получают ЛС в течение длительного времени. При этом иногда проводятся фармакокинетические исследования ЛС, как правило, укороченные (до 4-6 часов), однако чаще ограничиваются определением равновесной концентрации ЛС. В данных КИ, наряду с НЛР, изучается и эффективность ЛС в зависимости от генотипа.

При изучении полиморфизма генов, кодирующих «молекулы-мишени» (рецепторы, ферменты, ионные каналы), анализируют фармакодинамические эффекты ЛС в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена, сначала у здоровых добровольцев при его однократном и длительном применении, а затем у больных при однократном и длительном применении. В этих КИ участвует также небольшое количество испытуемых. При изучении полиморфизма генов, продукты которых вовлечены в патогенетические пути заболеваний, в КИ включают обычно только пациентов, страдающих данными заболеваниями.

Подобные рода КИ и стали основными источниками большинства данных по ассоциациям полиморфизма различных генов с изменениями фармакокинетики и фармакодинамики, и, как следствие развитием НЛР или недостаточной эффективностью ЛС.

Кроме того, одним из способов изучения ассоциаций между НЛР и аллельными вариантами различных

Таблица 1

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
CYP2D6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Метопролол	Бронхоспазм, гипотония, брадикардия, АВ-блокада, асистолия
			Флекаинид	Желудочковые тахикардии
			Пропафенон	Нейротоксичность, бронхоспазм
			Фенформин	Молочнокислый ацидоз
			Пропафенон	Нейротоксичность
			Нортриптилин и другие трициклические антидепрессанты	Гипотония, агитация, сонливость
			Галоперидол	Экстрапирамидные расстройства
			Дексфенфлурамин ^A	Тошнота, рвота, головная боль
			Симвастатин	Повышение уровня трансаминаз, миалгии
			Пергексилина малеат ^A	Гепатотоксичность
	Копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2	Повышение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Прокаинамид	Снижение риска развития волчаночноподобного синдрома
			Трамадол	Недостаточное анальгетическое действие
			Кодеин	Недостаточное анальгетическое действие
			Миртазапин	Гипотония
			Трициклические антидепрессанты	Отсутствие антидепрессивного действия
			Антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина	Отсутствие антидепрессивного действия
			Симвастатин	Отсутствие гиполипидемического действия
CYP2C9	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	Непрямые антикоагулянты	Кровотечения
			НПВС	Желудочно-кишечные кровотечения
			Пероральные гипогликемические ЛС	Гипогликемия
			Лозартан	Ослабление гипотензивного действия
			Ирбесартан	Усиление гипотензивного действия
			Торсемид	Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты.
CYP2C19	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C19*2, CYP2C19*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)	Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
CYP2B6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2B6*5, CYP2B6*6	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6)	Циклофосфамид	Нефротоксичность
CYP3A4	«Медленные» аллельные варианты: A290G, CYP3A4*4	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4)	Аторвастатин, симвастатин	Усиление гиполипидемического действия

Примечание: ^A — препарат в России не зарегистрирован

генов является изучение их частот в группах пациентов, у которых были зарегистрированы НЛР. Например, подобное исследование проводилось в Германии. *Wootke и соавт.* (2002 г.) опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип *CYP2D6* у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, А-V блокады III степени) показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена *CYP2D6*. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные НЛР при применении метопролола [28]. Однако количество подобного рода исследований ограничено.

Очевидно, что наиболее достоверно доказать ассоциацию между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом можно только в мультицентровом КИ. Этот подход можно назвать фармакогенетикой с позиций доказательной медицины. Лишь небольшое количество подобных ассоциаций подтверждено в мультицентровых исследованиях. Кроме того, не секрет, что большинство проводимых в настоящее время мультицентровых КИ дополняются определением у пациентов аллельных вариантов различных генов. Если спонсором мультицентрового исследования являются государственные структуры, то, как правило, результаты анализа ассоциаций становятся известны широкой медицинской общественности. Однако большинство КИ финансируются крупными фармацевтическими компаниями, при этом нет гарантий, что данные по найденным ассоциациям всегда публикуются.

После выявления и доказательства ассоциации между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом, разрабатывают тактику фармакотерапии в зависимости от результатов фармакогенетического теста. После этого необходимо провести специальные КИ в которых сравнивались бы эффективность и безопасность ЛС при традиционном подходе и с учетом результатов фармакогенетического теста. Не маловажным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения ЛС с учетом результатов фармакогенетического теста.

Следует отметить, что основные принципы проведения фармакогенетических исследований изложены в специальных рекомендациях FDA, принятых в марте 2005 г. [15].

ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НА ПУТИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Следует отметить, что к настоящему времени для большого числа аллельных вариантов различных генов данные по подобным ассоциациям, полученные в КИ, противоречивы или они получены только в единичных

КИ. Так, в настоящее время проведено 8 КИ в которых изучалось влияние аллельного варианта *C3435T* гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-P, на фармакокинетику дигоксина. В 5 исследованиях показано, что уровень дигоксина в плазме крови выше у лиц с *TT* генотипом, в 2 КИ — у лиц с *CC* генотипом, и в 1 исследовании не найдено ассоциации между носительством аллельного варианта *C3435T* и уровнем дигоксина в плазме крови [8]. Исключение составляют несколько генов ферментов биотрансформации, для которых фармакогенетические тесты уже разработаны и внедрены в клиническую практику (табл. 2). Кроме того, не все ассоциации между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом проверены в мультицентровых КИ. Этому есть объективные причины, такие как незаинтересованность фирм-спонсоров в подобных исследованиях или умышленное утаивание результатов. Такие исследования скорее являются исключением, чем правилом. Например, в 2001 г. компания «Genaissance» начала исследование *STRENGTH*, целью которого является изучение влияния генетических особенностей пациентов на эффективность и безопасность статинов, что позволит выбирать наиболее эффективный и безопасный препарат для каждого больного с учетом его генотипа [17].

Очевидно, что фармакогенетический тест целесообразно внедрять в клиническую практику только если частота выявляемого аллельного варианта в популяции составляет более 1%. Однако, если носительство аллельного варианта ассоциируется с опасной для жизни НЛР, то такой тест необходимо использовать, даже если частота данного аллельного варианта менее 1%. Например, частота «медленных» аллельных вариантов гена *TPMT* составляет 0,3%. При этом, в связи с тем, что носительство «медленных» аллельных вариантов гена *TPMT* ассоциируется с серьезными поражениями костного мозга при применении 6-меркаптопурина, выявление подобных генетических особенностей пациентов используется для индивидуализированного выбора режима дозирования данного ЛС, что значительно повышает безопасность проводимой терапии [27]. Однако, частота аллельных вариантов может значительно отличаться в различных этнических группах. Так, фармакогенетический тест может быть клинически значимым в регионах, в которых частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, высокая. В то же время внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, наоборот низкая. Например, частота «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, носительство которых ассоциируется с высоким риском кровотечения при приеме варфарина, в европейских этнических группах состав-

Таблица 2

Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Показания к применению	Фармакогенетический тест	Тактика
Трастузумаб * (Херцептин)	Рак молочной железы	Выявление экспрессии HER2 в опухоли	При выявлении экспрессии HER2 в опухоли показано применение трастузумаба
6-меркаптопурин*	Лимфобластный и миелобластный лейкозы	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>TPMT</i>	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов показано назначение 6-меркаптопурина в минимальной дозе (50 мг/м ² /сутки); при выявлении гомозиготного носительства - воздержаться от применения 6-меркаптопурина.
Тиоридазин*	Шизофрения, маниакально-депрессивный психоз	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	Выявление «медленных» аллельных вариантов является противопоказанием для применения тиоридазина
Трициклические антидепрессанты	Депрессии	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов необходимо начинать применение антидепрессантов с минимальных доз
Атомоксетин * ^Λ (страттера)	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов допускается применение атомоксетина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (концентрация атомоксетина в плазме крови); не допускаются комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином
Пергексиллина малеат ** ^Λ	Стенокардия напряжения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения пергексиллина
Варфарин	Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболических осложнений	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2C9</i>	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов начинать терапию варфарином следует с дозы 2,5 мг/сутки, при выявлении гомозиготного носительства - 1,25 мг/сутки
Сукцинилхолин (дитилин)	Миорелаксация при проведении оперативных вмешательств	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>BCHE</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения сукцинилхолина
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>NAT2</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов поддерживающая доза сульфасалазина не должна превышать 1,5 г/сутки.

Примечание: * — фармакогенетический тест одобрен FDA; ** — фармакогенетический тест применяется только в Австралии и Новой Зеландии
^Λ — препарат в России не зарегистрирован.

Таблица 3

Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Прогнозируемое изменение фармакологического эффекта	Фармакогенетический тест	PPV %	NPV %
Трициклические антидепрессанты	Гипотония, ажитация, сонливость	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	63	80
Варфарин	Кровотечения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2C9</i>	16	97
D-пеницилламин	Высокая эффективность при ревматоидном артрите	Выявление нулевых аллелей гена <i>GSTM1</i>	30	87
Изониазид	Полневриты	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>NAT2</i>	24	94

Примечание: *PPV- предсказательная ценность положительного результата; NPV- предсказательная ценность отрицательного результата.

ляет 11 и 7%, а в азиатских — 0,1 и 3% соответственно [29]. Из этого следует, что перед внедрением в клиническую практику фармакогенетического теста в определенном регионе необходимо изучить частоту выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих в нем. Подобные исследования активно проводятся в различных странах и, на наш взгляд, особенно актуальны для многонациональных государств, таких как Россия. Так, в Воронеже проведено исследование частоты аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и гликопротеина-P в этнической группе русских [13]. Нами изучалась частота «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в этнических группах Чукотского АО, а именно у чукчей, эвенов и русских. Оказалось, что частота «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* у чукчей составляет 3 и 9%, эвенов — 3 и 7% и у русских — 7,4 и 6,6%, соответственно.

Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного результата (NPV). При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется, скорее всего, экономически не оправданным. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высокоэффективным и безопасным, несмотря на результаты теста. Эта ситуация наиболее значима в случаях фармакотерапии злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции и других прогностически неблагоприятных заболеваний [22]. Значения PPV и NPV некоторых фармакогенетических тестов представлены в табл. 3.

Тактика применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетических тестов разработаны только для тех тестов, которые уже применяются в клинической практике (табл. 2). Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику, в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчетам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C19* для прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора их режима дозирования, может сохранить примерно 5000 долларов на каждые 100 протестированных пациентов из азиатских этнических групп [26]. Только для двух фармакогенетических тестов продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляются «медленные» аллельные варианты гена *CYP2C9* для прогнозирования кровотечений при применении варфарина и «медленные» аллельные варианты, а также функциональных аллелей гена *CYP2D6* для прогнозирования НЛР и эффективности трициклических антидепрессантов [30]. Так, при срав-

нении стоимости лечения варфарином с использованием выявления «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C9* и без него, оказалось, что данный фармакогенетический тест позволяет снизить расходы на 4700 долларов на каждые 100 пациентов, пролеченных в течение 1 года [9].

Таким образом, существование ряда пока нерешенных проблем связанных с фармакогенетикой является причиной того, что фармакогенетические тесты в клинической практике применяются крайне редко [18]. По данным *Gardiner SJ, Begg EJ.* (2005) в Австралии и Новой Зеландии за 1 год проводится не больше 1000 тестов. При этом наиболее часто используется определение аллельных вариантов генов *TPMT* (400 тестов в год) и *BCHE* (250 тестов в год), а определение «медленных» аллельных вариантов генов *CYP2D6* и *NAT2* за исследуемый год не применялись ни разу [14]. В России фармакогенетические тесты в клинической практике также редко используются. Их иногда выполняют в некоторых НИИ РАМН и крупных коммерческих медицинских центрах. Хотя, в России существует законодательная база для использования фармакогенетических тестов в практическом здравоохранении. Так в приказе Минздрава №494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» говорится о том, что в крупных ЛПУ должны быть организованы специальные лаборатории фармакогенетики в которых будут проводиться подобные исследования, результаты которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования [4]. Однако, в приказе нет указаний на то, какие именно фармакогенетические тесты должны быть использованы и как они должны интерпретироваться. Кроме того, не указана техническая база подобной лаборатории (примерный перечень оборудования и расходных материалов). Поэтому пока, указанный приказ носит лишь декларативный характер.

Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения. Профессор *Felix W. Fruech*, являющийся директором Офиса геномики в клинической фармакологии и биоинформатики FDA, утверждает, что фармакогенетике уделяется недостаточное внимание как в рамках додипломного, так и последипломного образования [11]. По результатам специальной программы по изучению додипломного преподавания фармакогенетики, организованной FDA, было отмечено следующее:

- чаще всего основы фармакогенетики преподают на 2 курсе в рамках курса фармакологии;
- лишь в некоторых медицинских вузах на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики;

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- приоритетным является изучение аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома P-450 (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*) и аллельных вариантов, использующихся для индивидуализации фармакотерапии в онкологии (*TPMT*, *DPDG*);
- недостаточно учебников и учебных пособий по клинической фармакогенетики;
- имеется много медицинских вузов, в которых фармакогенетика вообще не преподается [11].

В качестве идеала, *Felix W. Fruech* приводит систему додипломного преподавания в Израиле, где основы фармакогенетики преподают в рамках курса фармакологии в течении 4 часов, а на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики [11]. В медицинских вузах России фармакогенетике также уделяется недостаточно внимания. Так, только в одном вузе России создана кафедра фармакогенетики (РГМУ), однако на ней обучаются только студенты медико-биологического факультета. В единичных вузах имеются элективы по фармакогенетике [7]. Что касается учебной литературы, то в России издано пособие «Лекции по фармакогенетике» (под редакцией академика РАМН, профессора С.Б. Середенина), а также учебник «Клиническая фармакология» (под редакцией академика РАМН, профессора Кукеса В.Г.), в котором имеется большая глава «Клиническая фармакогенетика» [5, 6].

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьезных успехов. Количество фармакогенетических исследований растет как снежный ком. В сети Internet даже существует постоянно обновляемый ресурс на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований: www.pharmgkb.org [24]. И в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику, является реальным путем к персонализированной медицины и, как следствие повышение эффективности и безопасности фармакотерапии [18]. Уже разработан ряд фармакогенетических тестов, кроме того активно ведется разработка генетических микрочипов (*microarray-technology*), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа. Однако, темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику нельзя признать стремительными. Предстоит еще решить ряд проблем, для того чтобы клиническая фармакогенетика стала прикладной наукой, а фармакогенетические тесты стали бы рутинными исследованиями в повседневной клинической практике.

Литература

1. Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России 2002; 2: 4-6.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.
3. Ляхович В.В., Вашилин В.А., Гришианова А.Ю., Макарова С.И., Коваленко С.П. Фармакогенетика и современная медицина. Вестник РАМН 2004; 10: 40-45.
4. Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов". http://www.pharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html
5. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004; 303.
6. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукеса В.Г. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; 154-167.
7. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Место фармакогенетики в преподавании клинической фармакологии. В кн. Развитие образовательного в ММА им. И.М. Сеченова в связи с реализацией болонского процесса. Под ред. Литвицкого П.Ф., Денисова И.Н. Москва. 2005; 42-43.
8. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Колхир С.В., Кукес В.Г. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия 2005; 1: 92-96.
9. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Cronin M. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 246-251.
10. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003; Feb; 6: 348: 6: 538-549.
11. Fruech F.W. Education in pharmacogenomics: closing the gap between possibility and reality. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.
12. Huang S.M. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure-response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.
13. Gaikovich E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmoller J., Frotzschl R., Kopke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003; Aug; 59: 4: 303-312.
14. Gardiner S.J., Begg E.J. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? Pharmacogenet Genomics. 2005; May; 15: 5: 365-369.
15. Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA. March 2005.
16. Kalow W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. Methods Mol Biol. 2005; 311: 3-16.
17. Kewal J. Personalized Medicine. Current Opinion in Molecular Therapeutics. Basel: Current Drugs 2002; 4: 6: 548-558 <http://www.genomica.net/FARMACI/Genaissance.htm>.
18. Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? Nat Rev Drug Discov 2005; Aug; 4: 8: 639-647.
19. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. Methods Mol Med 2004; 108: 235-260.
20. McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41: 101-121.
21. Meyer U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000; 356: 1667-1671.
22. Pharmacogenomics/ edited by Rothstein M.A. Wiley-liss. New Jersey. 2003; 368.
23. Silber B.M. «Pharmacogenomics», Ed. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F. New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.
24. Thorn C.F., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base. Methods Mol Biol 2005; 311: 179-192.
25. Weber W.W. Pharmacogenetics. Oxford: Oxford University Press, 1997.
26. Wedlund P.J. The CYP2C19 enzyme polymorphism. Pharmacology 2000; 61: 174-183.
27. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003; 348: 529-537.
28. Wuntke H., Rau T., Heide R., Bergmann K., Bohm M., Weil J., Werner D., Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin Pharmacol Ther 2002; Oct; 72: 4: 429-437.
29. Xie H.G., Prasad H.C., Kim R.B., Stein C.M. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 1257-1270.
30. You J.H., Chan F.W., Wong R.S., Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. Thromb Haemost. 2004; Sep; 92: 3: 590-597.

Место ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента в терапии хронической сердечной недостаточности

В.В. Архипов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующие ферменты (иАПФ) были введены в клиническую практику в 1978–81 гг. и первоначально рассматривались как средства для терапии артериальной гипертензии. Их появление практически совпало по времени с разработкой новой нейроэндокринной концепции патогенеза хронической сердечной недостаточности [1], в основе которой лежит представление о неблагоприятном влиянии на миокард катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона и других нейромедиаторов, активность которых увеличивается в ответ на снижение сердечного выброса.

Возможно именно поэтому иАПФ стали первыми препаратами, занявшими свое место в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) наряду с традиционными диуретиками, нитратами и дигоксином.

Блокируя ангиотензин-конвертирующий фермент (киназа II-бивалентная дипептидил карбоксил метало-пептидаза), иАПФ снижают концентрацию ангиотензина II, одновременно увеличивая концентрацию брадикинина [2] (рис. 1). Таким образом препарат устраняет эффекты ангиотензина II, который является активным вазопрессорным агентом, воздействующим непосредственно на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов [2]. Кроме того, ангиотензин II взаимодействует с центральными и периферическими отделами симпатической нервной системы [3], через альдостерон [4] и антидиуретический гормон [5] вызывает задержку натрия и жидкости в организме, выступает в качестве промотора миграции миоцитов, стимулирует их пролиферацию и гипертрофию в сосудистой стенке и миокарде (табл. 3) [6, 7, 8].

Увеличение концентрации брадикинина также играет положительную роль, поскольку этот фактор вызывает снижение мышечного тонуса [9] и увеличивает диурез [10].

Таким образом, применение иАПФ у больных ХСН с одной стороны позволяет снизить периферическое сопротивление и постнагрузку (одновременно усиливая действие диуретиков и снижая объем циркулирующей жидкости), а с другой стороны тормозит процессы гипертрофии и ремоделирования миокарда (табл. 1).

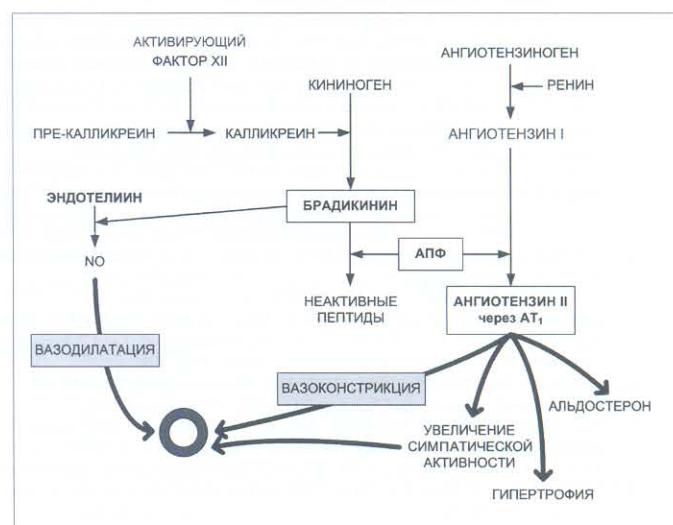
Из имеющихся в нашем распоряжении иАПФ лишь каптоприл и лизиноприл не являются пролекарствами, то есть не требуют для своей активации участия печеночного метаболизма [11]. Другие препараты этой группы подвергаются гидролизу при первом прохождении через печень с образованием активных метаболитов [35]. Это обстоятельство с одной стороны позволяет использовать каптоприл и лизиноприл у больных с нарушенной функцией печени, а с другой стороны обеспечивает лучший уровень биодоступности (отсутствие эффекта первого прохождения через печень) [11].

Имеющиеся иАПФ значительно отличаются по своей липофильности (табл. 2). Максимально высоким уровнем липофильности в группе иАПФ обладает фозиноприл, а лизиноприл полностью лишен липофильности [12].

В последние годы была хорошо изучена роль тканевого ангиотензина в патогенезе различных сосудистых заболеваний [20, 13]. В частности оказалось, что ангиотензин не только вызывает сужение сосудов, но также способствует развитию воспаления сосудистой стенки, приводит к ее ремоделирова-

Рис. 1

Механизм действия иАПФ



нию и участвует в процессах тромбообразования — (табл. 3.) Высокий уровень ангиотензина II был обнаружен в целом ряде исследований у больных с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом [14, 15, 16]. Данные исследования показали, что целый ряд клеток в условиях воспаления могут высвобождать ферменты, необходимые для активации ангиотензина II. Подобным действием обладают ангиотензин-конвертирующий фермент моноцитов/макрофагов [16, 17], катепсин G нейтрофилов [18] и химаза тучных клеток [19]. Интересно отметить, что данные об альтернативной (независящей от ангиотензин-конвертирующего фермента) конверсии ангиотензина I в тканях организма были получены уже в середине 80-х и начале 90-х годов.

По-видимому, аналогичный процесс происходит и в плазме крови, так как примерно в это же время

были выполнены исследования, свидетельствующие о том, что даже при длительном применении иАПФ в крови больных сохраняется определенное количество ангиотензина II [21, 22]. Наличием альтернативной конверсии, по видимому отчасти объясняется и высокая концентрация альдостерона у больных ХСН, принимающих иАПФ, благодаря чему такие больные хорошо отвечают на терапию спиронолактоном [23].

Вместе с тем, существует мнение, согласно которому при длительном приеме иАПФ происходит компенсаторное повышение уровня ренина, что может опосредовать гиперактивацию тканевой ренин-ангиотензиновой системы. С другой стороны, иАПФ, проникая в ткани, могут в определенной степени устранить нежелательные эффекты тканевого ангиотензина II. Вопрос о том, насколько иАПФ способны повлиять на конверсию ангиотензина I в тканях остается открытым.

Таблица 1

Основные фармакологические свойства ингибиторов АПФ [53]

Сердечно-сосудистая система	— антигипертензивное действие: связано с блокадой образования АТII и альдостерона, активацией синтеза эндотелий-релаксирующего фактора, снижением степени гипертрофии сосудистой стенки и миокарда; — регрессия гипертрофии миокарда при сердечной недостаточности; — антиангинальное действие: связано с уменьшением пре- и постнагрузки и с коронарной вазодилатацией
Почки	— нефропротективное действие: нормализация внутривисочковой гемодинамики и снижение протеинурии при гломерулонефрите
Эндокринная система	— снижение тканевой резистентности к инсулину, предупреждение диабетических нефро- и ангиопатий
Обменные процессы	— антиатеросклеротическое действие: за счет снижения проницаемости эндотелия артерий и их инфильтрации липопротеинами; — урикозурическое действие
Прочее	— повышение фибринолитической активности крови; — цитопротекторное действие

Таблица 2

Липофильность и метаболизм иАПФ [53]

Препарат	Активные метаболиты	Липофильность
Беназеприл	+	+
Каптоприл	-	+
Эналаприл	+	++
Эналаприлат	-	++
Фозиноприл	+	+++
Лизиноприл	-	0
Периндоприл	+	+
Квинаприл	+	++
Рамиприл	+	+
Трандолаприл	+	++

Способность иАПФ взаимодействовать с ангиотензин-конвертирующим ферментом в стенке сосуда или миокарде зависит прежде всего, от параметров фармакокинетики иАПФ, а именно от афинности препарата по отношению к тканевому ангиотензин-конвертирующему ферменту, константы диссоциации между иАПФ и ферментом и, в последнюю очередь, от липофильности препарата [24].

Тем не менее, многие компании-производители новых иАПФ строят свою рекламную компанию на способности препарата проникать в ткани и инактивировать тканевый ангиотензин-конвертирующий фермент. При этом в качестве решающего фактора указывается высокая липофильность препарата.

В пользу способности некоторых иАПФ подавлять тканевую конверсию ангиотензина принято приводить данные исследования TREND (The Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) [25]. В этом исследовании больные ИБС в течение 6 месяцев получали квинаприл, при этом отмечалось улучшение функции эпителия коронарных сосудов (уровень эндотелиальной дисфункции в этом исследовании оценивался путем

провокационного теста с интракоронарным назначением ацетилхолина).

Однако сходные результаты (увеличение вазодилатации в сосудах предплечья) были отмечены в другом 6-месячном исследовании с лизиноприлом [26], при том, что лизиноприл, как известно, вообще не является липофильным соединением. Положительное влияние на опосредованную эндотелиином вазодилатацию было обнаружено у целого ряда иАПФ [27, 28, 29], независимо от их липофильности.

Косвенный характер подобных исследований, отсутствие данных о соотношении активности тканевой и плазменной ренин-ангиотензиновой системы, а также факт альтернативной конверсии ангиотензина заставляет многих специалистов скептически оценивать влияние иАПФ на тканевый ангиотензинконвертирующий фермент. С одной стороны, некоторые исследователи считают, что гипотензивный эффект иАПФ лучше коррелирует с уровнем концентрации препарата в тканях, чем с уровнем плазменной концентрации [30, 31], а с другой стороны, клинические данные, которые подтверждали бы эту гипотезу полностью

Таблица 3

Основные сосудистые эффекты ангиотензина [20]

Эффект	Проявления
Вазоконстрикция	Стимуляция рецепторов ангиотензина II типа 1. Высвобождение эндотелина и адреналина. Снижение активности NO.
Воспаление	Активация НАДФ/НАДФ*Н оксидазы и продукция супероксид аниона. Индукция экспрессии MCP-1, VCAM, TNF- α , IL-6. Активация моноцитов и макрофагов.
Ремоделирование	Стимуляция миграции и гипертрофии гладкой мускулатуры. Индукция экспрессии таких факторов, как PDGF, bFGF, IGF-1, TGF- β . Стимуляция продукции гликопротеинов соединительнотканного матрикса и металлопротеиназ.
Тромбозы	Изменение баланса между тканевым активатором плазминогена и его ингибитором (PAI-1). Активация тромбоцитов с увеличением их агрегации и адгезивности.

Примечание: MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактант протеин-1
VCAM – молекула адгезии клеток сосудов.
TNF- α – фактор некроза опухолей α
IL – интерлейкин
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
bFGF – базовый фактор роста фибробластов
IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста
TGF- β – трансформирующий фактор роста – β

отсутствуют [32]. Сведения о сродстве иАПФ к различным тканям человеческого организма были получены *in vitro*, например, при исследованиях с гомогенизированным миокардом [33], а способность иАПФ инактивировать тканевый ангиотензин-конвертирующий фермент была доказана лишь на различных биологических моделях [34, 35]. По мнению *Piepho R.W.* [36], только для рамиприла была корректно доказана способность ингибировать ангиотензин-конвертирующий фермент в тканях человека (в то же время липофильность рамиприла сравнительно невелика по сравнению с эналаприлом и большинством других иАПФ) [37].

Не существует прямой корреляции между продолжительностью действия с одной стороны и липофильностью и периодом полувыведения—с другой (табл. 4). Например, период полувыведения фозиноприла, обладающего максимальной степенью липофильности в более чем в два раза меньше, чем у нелипофильного лизиноприла, но при этом оба препарата оказывают лечебное действие на протяжении 24 часов. Таким образом, липофильность не является

ключевым фактором, обеспечивающим эффективность терапии иАПФ.

Общепринято выделять новое поколение блокаторов медленных кальциевых каналов.

M.R. Bristow предложил выделять три поколения современных бета-адреноблокаторов [52], которые отличаются друг от друга по своим фармакологическим свойствам и месту в терапии ХСН. Говоря о иАПФ, за исключением одного препарата короткого действия (каптоприл), все остальные лекарственные средства данной группы не имеют принципиальных отличий, которые можно было бы использовать для разделения препаратов на поколения. Поэтому, современная классификация иАПФ базируется на особенностях химии и метаболизма препаратов (табл. 5) и не имеет практического значения для клинициста.

На сегодняшний день в крупных рандомизированных исследованиях были доказаны преимущества применения иАПФ для терапии ХСН у больных с любой тяжестью заболевания. Эти преимущества касаются как снижения риска общей и обусловлен-

Таблица 4

Фармакокинетика и фармакодинамика иАПФ [38-51]

Показатели	Лекарства		Пролекарства					
	Каптоприл	Лизиноприл	Эналаприл	Беназеприл	Периндоприл	Фозиноприл	Цилазаприл	Рамиприл
Время начала действия, ч	0,25	1	1	1	1	1	1	1-2
Время максимального эффекта, ч	1-2	4-6	4-6	2-4	3-4	2-6	3-7	4-6
Продолжительность эффекта, ч	6-12	24	12-24	24	24	24	24	24
Биодоступность, %	65-75	20-50	36-44	37	65-70	36	45-50	56
Влияние пищи на абсорбцию	35-55%	да	нет	нет	35%	нет	14%	нет
Связывание с белками %	25-30	3-10	50	95-97	30	95	нет данных	56
Биотрансформация	печень	нет	печень	печень	печень	печень, ЖКТ	нет	печень
Экскреция	почки 40%	почки 100%	почки 60% ЖКТ 30%	почки 70% печень 30%	почки 70%	почки 50% ЖКТ 50%	почки 100%	почки 60% ЖКТ 40%
T _{1/2} , ч	1,5-2	30	11	11-10	>30	12	40-50	12
Влияние недостаточности печени	нет	нет	Снижение биодоступности	незначительное		Повышение времени достижения эффекта	Повышение длительности эффекта	Повышение времени достижения эффекта
Активные метаболиты	нет	нет	есть	есть	есть	есть	есть	есть

ной сердечно-сосудистыми причинами смертности, так и снижения риска госпитализаций и эпизодов декомпенсации ХСН. Абсолютное снижение риска летального исхода у больных ХСН в этих исследованиях составляло от 16% (исследование CONSENSUS, эналаприл [60]) до 4,5-5%, (табл. 6, рис. 2).

В целом, относительно влияния иАПФ на смертность больных ХСН существуют две тенденции. Во-первых, снижение риска летального исхода более выражено при применении иАПФ у больных с более высоким функциональным классом (ФК) ХСН. В частности, в уже упомянутом исследовании CONSENSUS принимали участие больные с IV ФК NYHA.

Во-вторых, влияние данных препаратов на смертность зависит от продолжительности лечения. Так, например, в исследовании AIRE [55] различия в смертности больных в контрольной и лечебной (рамприл) группах на протяжении первого года исследования полностью отсутствовали (см. табл. 6). Однако через 30 мес. после начала применения рамприла смертность в лечебной группе оказалась на 6% ниже, чем в контрольной.

Об эффективности иАПФ на ранних стадиях ХСН (пациенты с ХСН I-II ФК NYHA) свидетельствуют данные исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), в которое были включены 4226 больных с I и II ФК NYHA. В этом исследовании снижение

риска летального исхода у больных, получавших эналаприл, оказалось равным 8% и было статистически незначимым. Вместе с тем, при анализе комбинированного показателя (все случаи смерти + прогрессирования ХСН) снижение риска составило 29% ($p=0,001$), а величина снижения риска первой госпитализации по поводу ХСН—36% ($p=0,001$) [56]. Интересно отметить, что хотя исследование продолжалось лишь 48 мес., в 2003 г. были проанализированы данные о 12-летней выживаемости у участников исследования [61]. Оказалось, что в то время как на момент окончания иссле-

Рис. 2

Влияние иАПФ на смертность больных ХСН [54-58]

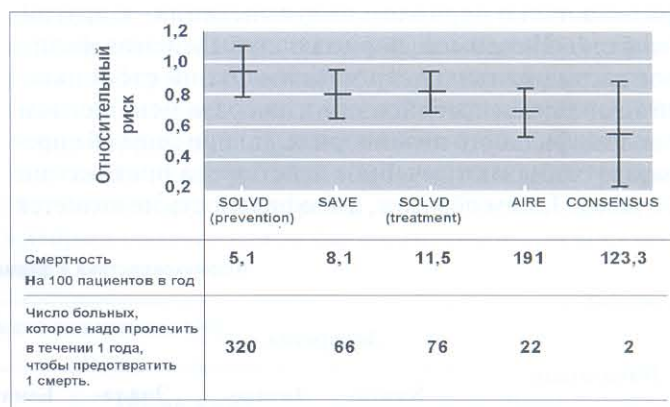


Таблица 5

Классификация иАПФ (по Оrie, 1999 [53])

Класс I	Липофильные лекарства: каптоприл, алацеприл, фентиаприл
Класс II	Липофильные пролекарства
Подкласс IIА	препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки: эналаприл, бенazeприл, периндоприл, цеазаприл
Подкласс IIВ	препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации: мозексиприл, рамприл, трандолаприл, фозиноприл
Класс III	гидрофильные лекарства: лизиноприл.

Таблица 6

Влияние иАПФ на смертность больных ХСН

Исследование	Препарат	Средняя продолжительность, мес.	Смертность в лечебной группе, %	Смертность в контрольной группе, %	Абсолютное снижение риска, %	NNT
SOLVD [58]	эналаприл	41,4	39,7	35,2	4,5	22
		12	12	15	3	33
SAVE [57]	каптоприл	42	20	25	5	20
CONSENSUS [60]	эналаприл	6	36	52	16	6
AIRE [55]	рамприл	12	41	41	>0	-
		30	17	23	6	17
V-HeFT II [59]	эналаприл	30	33	38	5	20
TRACE [60]	трандолаприл	48	34,7	42,3	7,6	13
		12	23	26	3	33

дования смертность в контрольной и лечебной группах составляла соответственно, 86 и 84%, то спустя 12 лет разница существенно увеличилась, а смертность составляла соответственно 47 и 41%. Таким образом, за 12 лет применение иАПФ дает в среднем 2,5 дополнительных года жизни, если иметь в виду все причины смерти ($p=0,001$) или дополнительные 5,81 лет, если рассматривать только смерть от сердечно-сосудистых заболеваний ($p=0,0008$).

Исследование SOLVD TREATMENT [58] в котором 2569 больных ХСН II-III ФК NYHA получали эналаприл в течении 41,4 мес. убедительно доказывает, что при более тяжелом течении ХСН иАПФ также эффективны. В этом исследовании лечение 1 000 больных в течении 3 лет предотвратило около 50 смертей и 350 госпитализаций. Средняя дополнительная продолжительность жизни у больных в этом исследовании составила 1,1 года для всех причин смерти ($p<0,0036$) или 1,46 если рассматривать только кардиоваскулярные причины ($p<0,002$).

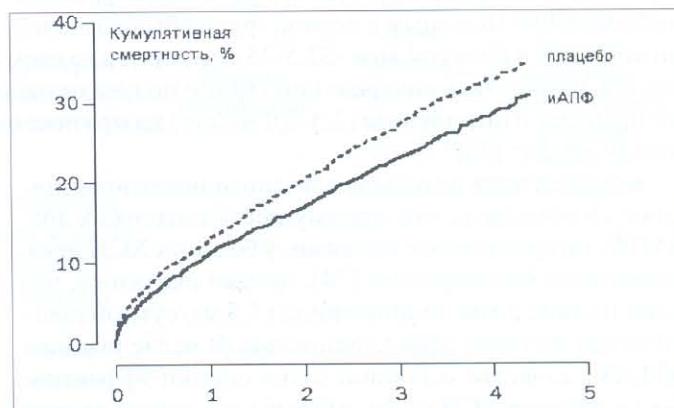
Исследование V-HeFT (Vasodilator-Heart Failure Trial), проведенное у этой же категории больных, дало аналогичные результаты [62]: абсолютное снижение смертности составило 7% ($p=0,016$), а среднее число дополнительных лет жизни—3,1 года.

Наиболее тяжелые больные ХСН (IV ФК NYHA) были включены в уже упоминавшееся исследование CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study). В этом исследовании приняли участие 253 больных, продолжительность лечения составила в среднем 188 дней [60]. Исследование было прекращено досрочно по рекомендации Этического комитета, а значение абсолютного снижения смертности в этом исследовании было существенно выше, чем в исследованиях у больных I-III NYHA и составило 15%.

Данные, которыми мы располагаем, не позволяют высказаться о том, какой из иАПФ более эффективен для терапии ХСН. Дело в том, что имеющиеся исследования не ставили своей целью сравнивать эффективность иАПФ между собой. Кроме того, в эти исследования были включены больные с различной тяжестью ХСН, значительно отличаются и периоды, в течение которых проводилось наблюдение за больными. Мета-анализ исследований иАПФ у больных ХСН показал, что применение этих препаратов позволяет снизить относительный риск летального исхода в среднем на 35% ($p<0,001$) [63] (рис. 3).

Принято считать, что все иАПФ примерно одинаково эффективны. В пользу этого положения можно привести результаты ретроспективного когортного исследования у пожилых больных ХСН, в котором в качестве конечной точки использовался комбинированный показатель (случаи повторной госпитализации в стационар и смертность) не выявило различий в эффективности между эналаприлом, лизиноприлом, рамиприлом и другими иАПФ [64].

Рис. 3
Снижение смертности у больных ХСН при лечении иАПФ (данные мета-анализа) [63].



Применение иАПФ для лечения больных ХСН может быть ограничено целым рядом нежелательных эффектов:

- избыточное гипотензивное действие препаратов,
- нежелательное влияние на функцию почек и электролитный обмен,
- кашель, который отмечается у 5–39% больных [65].

Принято считать, что благоприятное влияние иАПФ на течение ХСН достигается при использовании этих препаратов в максимальной, так называемой “целевой” дозе. Однако из-за нежелательных эффектов и, главным образом, из-за избыточного гипотензивного действия, достижение “целевых” доз возможно только путем последовательного увеличения дозы препаратов (“up”-титрация) (табл. 7). Но даже применение титрации не обеспечивает достижения целевой дозы иАПФ у большинства больных, а на практике “целевые” дозы иАПФ получают значительно менее половины больных (табл. 8).

Американские исследователи проанализировав истории болезни у 554 пациентов ХСН из 19 центров в штате Коннектикут обнаружили, что целевые (соответствующие принятым в РКИ) дозы иАПФ получали только 19% больных, еще 63% получали иАПФ в дозах близких к целевым, а 18%—в низких дозах. Исследование показало, что применение целевых и близких к ним доз иАПФ существенно увеличивает 1-годовую выживаемость, по сравнению с больными, получавшими низкие дозы (относительный риск 0,67, $p=0,04$; и 0,51, $p=0,02$ соответственно) [66].

В связи со сказанным встает вопрос о целесообразности применения иАПФ в низкой (существенно меньше целевой) дозе. Если поставить этот же вопрос по-другому, следует ли практическому врачу увеличивать дозу иАПФ даже при появлении нежелательных эффектов?

В этом плане интересно процитировать результаты исследования ATLAS — единственного на сегодня

няшний день исследования дозозависимых эффектов иАПФ у больных ХСН. В исследование были включены 3164 больных с II-IV NYHA и в величине фракции выброса $\leq 30\%$. Больным в первой группе был назначен лизиноприл в высокой дозе (32,5-35,0 мг/сут), в то время, как пациенты в контрольной группе получали тот же препарат в низкой дозе (2,5-5,0 мг/сут) на протяжении 39-58 мес. [73].

Комментируя результаты данного исследования, хочется отметить, что преимущества высоких доз иАПФ, по сравнению с низкими, у больных ХСН представляются бесспорными [74], однако оказалось, что даже низкие дозы лизиноприла (3,5 мг/сут) обладают существенной эффективностью. В исследовании ATLAS в качестве конечной точки оценки эффективности терапии ХСН были выбраны все случаи смерти больных или их госпитализации (любые причины). Если иметь в виду только показатель смертности, пациенты, принимавшие низкие дозы лизиноприла (средняя доза 3,5 мг/сут) и больные, получавшие высокие дозы (средняя доза 33,2 мг/сут), статистически значимо не отличались друг от друга (отношение шансов в этих группах составляло 0,93; $p > 0,05$). Не было отличий между пациентами с низкой дозой лизиноприла с одной стороны и больными, получавшими препарат в высокой дозе в сочетании с бета-адреноблокаторами

(отношение шансов 0,89; $p > 0,05$). И лишь только те больные, которые помимо высоких доз ЛП получали бета-адреноблокаторы и дигоксин имели преимущества над пациентами с низкой дозой ЛП (отношение шансов 0,47; $p = 0,006$) [75].

С другой стороны, если в качестве конечной точки использовать показатель все случаи смерти и все случаи госпитализации, то у пациентов, получавших лизиноприл в высокой дозе, отмечалось статистически значимое снижение риска на 12% ($p = 0,002$), по сравнению с пациентами, которым препарат был назначен в низкой дозе. Еще большее снижение риска наблюдалось по отношению к случаям госпитализации по поводу ХСН — 24% ($p = 0,002$).

Исследование ATLAS показало, что применение высоких доз лизиноприла примерно одинаково снижает и общее число госпитализаций по любому поводу (в среднем 1,98 против 2,22, $p = 0,014$) и число госпитализации по поводу ХСН (0,64 против 0,80, $p = 0,006$). В обоих случаях, больные получавшие высокие дозы лизиноприла находились в стационаре существенно меньшее число дней (в среднем 18,28 против 22,22, $p = 0,002$) [76]. Таким образом, большие расходы на приобретение высоких доз препарата окупаются за счет снижения затрат на лечение в стационаре [77,78].

Дозы ингибиторов АПФ при лечении ХСН [67]

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Каптоприл	По 6,25 мг три раза в день	По 25-50 мг три раза в день
Эналаприл	2,5 мг в день	По 10 мг два раза в день
Лизиноприл	2,5 мг в день	5-20 мг в день
Периндоприл	2 мг в день	4 мг в день
Рамиприл	1,25-2,5 мг в день	2,5-5 мг дважды в день
Цилазаприл	0,5 мг в день	2,5 мг в день

Таблица 7

Частота достижения целевой дозы иАПФ у больных ХСН по данным фармакоэпидемиологических исследований.

Исследование	Год	Число больных	Доля больных, получавших иАПФ, %	Доля больных, у которых была достигнута целевая доза, %	Источник
<i>Luzier AB et al</i>	1998	314	67	14	[68]
<i>McDermott MM et al</i>	1998	387	48	9	[69]
		102	69	17	
<i>Young JB et al</i>	1995	214	75	45	[70]
<i>Krumholz HM et al</i>	1994	401	86	14	[71]
<i>Luzier AB et al</i>	1999	134	54	15	[72]

Таблица 8

Таблица 9

Частота нарушения функции почек у больных ХСН при использовании различных иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II

Исследование	Препарат	Число больных	ФК NYHA	Критерии нарушения функции почек	Период наблюдения	Доля больных с нарушением функции почек, %	Число больных, выбывших из-за нарушения функции почек, %
<i>Packer et al.</i> [85]	Каптоприл и эналаприл	104	IV	Увеличение азота мочевины более 7,14 мкмоль/л	1-3 мес.	33	11,5
<i>Gottlieb et al.</i> [86]	Квинаприл 10 мг	20	III, IV	Любое снижение клубочковой фильтрации	7 нед.	25	0
CONSENSUS [60]	Эналаприл 40 мг	127	IV	Увеличение креатинина на 30%	6 мес.	35	4,7
	Плацебо	126				18	3,2
SOLVD Treatment and Prevention Trials [56, 58]	Эналаприл	3379	I, II, III	Увеличение креатинина >44 мкмоль/л	2,6 года	16	Нет данных
TRACE [63]	Плацебо	1379	I-IV	Любые признаки почечной дисфункции	2-4 года	12	—
	Трандолаприл 4 мг	876				14	3
	Плацебо	873				11	1
AIRE [55]	Рамиприл 10 мг	1004	I-III	Нет данных	15 мес.	Нет данных	1,5
	Плацебо	983					1,2
ATLAS [83]							
Уровень креатинина <133 мкмоль/л	Лизиноприл 35 мг 5 мг	2176	II-IV	Признаки почечной дисфункции + гиперкалиемия	54 мес.	5,4 4,1	0,8 1,6
Уровень креатинина ≥133 мкмоль/л	Лизиноприл 35 мг 5 мг	998				15,6 15,6	6,0 3,8
ELITE [87]	Каптоприл 150 мг	370				10,5	0,8
	Лозартан 50 мг	352				10,5	1,4
Val-HeFT [88]	Валзартан 160 мг	2511	II-IV	Признаки почечной дисфункции	23 мес.	Нет данных	1,1
	Плацебо	2499					0,2

Данные исследования ATLAS, с одной стороны свидетельствуют об очень высокой эффективности лизиноприла, а с другой стороны, обнадеживают в отношении тех больных, которым по различным причинам нельзя назначить иАПФ в целевой дозе. Следует также отметить, что на сегодняшний день дозозависимый эффект при дли-

тельной терапии больных ХСН подтвержден в ходе крупного рандомизированного исследования только для одного препарата из группы иАПФ (лизиноприл) [79].

В Западной Европе и США лизиноприл относится к числу наиболее часто назначаемых при ХСН иАПФ. Так в Италии этот препарат является третьим по час-

тоте назначения у больных ХСН (после эналаприла и каптоприла). В этой стране лизиноприл назначался у 14% больных ИБС, а средняя суточная доза составила 13 ± 8 мг [80].

У больных ХСН происходит снижение переносимости физических нагрузок, особенно при неблагоприятных внешних условиях, например на холоде. Исследование, проведенное в Канаде, близкой по климатическим условиям к нашей стране, у больных ХСН II-III NYHA и средней ФВ 25,6% показало, что применение лизиноприла существенно повышает способность больных выполнять физические нагрузки на холоде. У больных, принимавших плацебо, при температуре 8°C толерантность к физической нагрузке снижалась на 17% по сравнению с выполнением нагрузки при комнатной температуре (оценивалось время, в течение которого больные могли выполнять одинаковую нагрузку на холоде и при температуре 20°C). Больные, принимавшие лизиноприл, также отмечали снижение переносимости физических нагрузок на холоде, однако в этой группе степень снижения толерантности составила всего 6,6% ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) [81].

По-видимому, лизиноприл является одним из наиболее безопасных иАПФ. Так в ретроспективном исследовании [82] у 13 166 больных, длительно (не менее 6 мес.) получавших препарат только у 31 больного (0,2%) в ходе лечения отмечалось повышение уровня креатинина сыворотки более 2,5 мг/л. В уже упоминавшемся исследовании ATLAS только у 4,2% доза лизиноприла не была увеличена до требуемого в исследовании уровня из-за различных нежелательных эффектов, наиболее частыми из которых были гипотензия (2,0 %), повышение креатинина или гиперкалиемия (2,3 %). В этом же исследовании доля больных, досрочно завершивших исследование из-за нежелательных яв-

ний, среди пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, оказалась ниже, чем при лечении низкими дозами (соответственно 27,1% и 30,7% от общего числа выбывших) [83].

Частота развития почечной дисфункции при использовании лизиноприла существенно ниже, чем при лечении другими иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (табл. 9) [84]. Даже при назначении этого препарата больным с уровнем креатинина > 133 мкмоль/л доля больных, у которых в ходе длительного исследования отмечалась почечная дисфункция или гиперкалиемия была ниже, чем при терапии эналаприлом, каптоприлом или квинаприлом [83].

Говоря о кашле—одном из наиболее частых нежелательных явлений при использовании иАПФ, следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях минимальная частота развития кашля при длительном лечении ХСН иАПФ отмечалась при использовании лизиноприла [89, 90, 91].

Закключение. С точки зрения доказательной медицины иАПФ являются неотъемлемой и важнейшей частью фармакотерапии ХСН. Применение иАПФ у больных систолической ХСН любого ФК относится к уровню доказательности А, а у больных с диастолической дисфункцией миокарда—к уровню В [67]. Таким образом, иАПФ показаны всем больным ХСН независимо от этиологии, стадии заболевания и наличия признаков декомпенсации.

Назначение этих препаратов даже в минимальных дозах (как это было показано на примере лизиноприла) обеспечивает снижение смертности и уменьшение выраженности других проявлений ХСН.

Невозможно говорить о преимуществе какого-либо из иАПФ для терапии ХСН, в то же время по профилю безопасности более оправданным является назначение лизиноприла.

Литература

- 1 Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. Division of Circulatory Physiology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032. Lancet 1992; 340: 88-92.
- 2 Erdas EG. The angiotensin I converting enzyme. Fed Proc. 1977;36: 1760-1765.
- 3 Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. J Hypertens. 1984;2:581-587.
- 4 Biron P, Koiv E, Nowaczynski W. The effects of intravenous infusions of valine-5 angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticoids including aldosterone. J Clin Invest. 1961;60: 338-347.
- 5 Padfield PL, Morton JJ. Effects of angiotensin II on arginine vasopressin in physiological and pathological situations in man. J Clin Endocrinol. 1977;74:251-259.
- 6 Bell L, Madri J. Influence of the angiotensin system on endothelial and smooth muscle cell migration. Am J Pathol. 1990;137:7-12.
- 7 Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. J Clin Invest. 1993;91:2268-2274.
- 8 Dostal DE, Booz GW, Baker KM. Angiotensin II signalling pathways in cardiac fibroblasts: conventional versus novel mechanisms in mediating cardiac growth and function. Mol Cell Biochem. 1996;157:15-21.
- 9 Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function: state of the art lecture. Hypertension. 1989;13:658-667.
- 10 Stein JH, Conghalay RC, Karsh DL, Osgood RW, Ferris TF. The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in the dog: evidence for functional nephron heterogeneity. J Clin Invest. 1972;51: 1709-1721.
- 11 Reid JL. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? Eur Heart J. 1997; 18:E14-8.
- 12 Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor: a guide to selection. Drugs. 1995; 49:516-35.
- 13 TOUYZ R.M. AND SCHIFFRIN E.L. Signal Transduction Mechanisms Mediating the Physiological and Pathophysiological Actions of Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. Pharmacol Rev. 2000; 52:639-672.
- 14 Rakugi H, Kim DK, Krieger JE, Wang DS, Dzau VJ, Pratt RE. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. J Clin Invest. 1994;90:449-455.
- 15 Rakugi H, Wang D, Dzau VJ, Pratt RE. Potential importance of tissue angiotensin converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. Circulation. 1994;90:449-455.
- 16 Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation. 1996;94:2756-2767.

- 17 Kitazono T, Padgett RC, Armstrong ML, Tompkins PK, Heistad DD. Evidence that angiotensin II is present in human monocytes. *Circulation*. 1995;91:1129-1134.
- 18 Snyder RA, Kuempler CE, Wintrob BU. Chemistry of a human monocyte-derived cell line (U937): identification of the angiotensin I-converting activity as leukocyte cathepsin G. *Blood*. 1985;65:176-182.
- 19 Kinoshita A, Umeta H, Bumpus M, Hussain A. Multiple determinants for the high substrate specificity of an angiotensin II-forming chymase from the human heart. *J Biol Chem*. 1991;266:19192-19197.
- 20 Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension*. 2001;37:1047-1052.
- 21 Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waerber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-angiotensin II-relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.
- 22 Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR, Donckier J, Gakali L, Melin J, et al. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994;73:488-93.
- 23 Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- 24 Johnston CI, Fabris B, Yamada H, Mendelsohn FA, Cubela R, Sivell D, Jackson B. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens Suppl*. 1989;7:S11-S16.
- 25 Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996;94:258-265.
- 26 Lee AFC, Dick JBC, Struthers AD. Can lisinopril improve endothelial function in hyperlipidaemias? *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:46A.
- 27 Prasad A, Husain S, Mincemoyer R, Panza JA, Cannon RO, Quyyumi AA. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation*. 1996;94(suppl 1):I-61.
- 28 Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:60-66.
- 29 Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinapril and enalapril on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2842-2848.
- 30 Fabris B, Jackson B, Cubela R, Mendelsohn FAO, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme in the rat heart: studies of its inhibition in vitro and ex vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989;16:309-313.
- 31 Cohen ML, Kurz KD. Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;220:63-69.
- 32 Brown NJ and Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1411-1420.
- 33 Fabris B, Jackson B, Cubela R, Mendelsohn FAO, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme in the rat heart: studies of its inhibition in vitro and ex vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989;16:309-313.
- 34 Verme-Gibboney C. Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997; 54:2689-703.
- 35 White C. M. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy*. 1998; 18:588-99.
- 36 Pfeiffer RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm*. 2000; 57(Suppl 1):S3-7.
- 37 Erman A, Winkler J, Chen-Gal B et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme by ramipril in serum and tissue of man. *J Hypertens*. 1991; 9:1057-62.
- 38 Ajayi AA, Campbell BC, Kelman AW et al. Pharmacodynamics and population pharmacokinetics of enalapril and lisinopril. *Int J Clin Pharm Res* 1985; 6:419-427.
- 39 Armayor GM & Lopez LM. Lisinopril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:365-372.
- 40 Ball SG & Robertson JIS. Clinical pharmacology of ramipril. *Am J Cardiol* 1987; 59:23D-27D.
- 41 Beermann J. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med* 1988; 85(Suppl 3B): 2530.
- 42 Beggs EJ, Bailey RR, Lynn KL et al. The pharmacokinetics of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with renal impairment. *J Hypertension* 1989; 7(Suppl 5):S29-S32.
- 43 Borek M, Charlap S & Frishman W. Enalapril: A long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Pharmacotherapy* 1987; 7:133-148.
- 44 Brogden RN, Todd PA & Sorkin EM. Captopril: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 36:540-600.
- 45 Kaiser G, Ackermann R, Dieterle W et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the ACE inhibitor benazepril hydrochloride in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:379-385.
- 46 Kaiser G, Ackermann R & Sioufi A. Pharmacokinetics of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, benazepril hydrochloride, in special populations. *Am Heart J* 1989; 117:746-751.
- 47 Kelly JG & O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors: a review. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19:177-196. 48 Olson SC, Horvath AM, Michniewicz BM et al: The clinical pharmacokinetics of quinapril. *Angiology* 1989; 40:351-359.
- 49 Pool JL. Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor: findings of the fosinopril study group II. *Clin Ther* 1990; 12:520-533.
- 50 Todd PA & Benfield P. Ramipril. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39:110-135.
- 51 Todd PA & Heel RC. Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and the therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1986; 31:198-248.
- 52 Bristow M.R. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;101:558-569.
- 53 Opie L.H. Angiotensin converting enzyme. Third edition. N.Y., 1999: 1-274.
- 54 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- 55 Pfeiffer MA, Braunwald E, Moya LA et al. on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- 56 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- 57 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- 58 The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
- 59 Johnson G, Carson P, Francis GS, Cohn JN. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-HeFT II). V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):V132-9.
- 60 Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Ejlertsen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333: 1670-6.
- 61 Jong P et al. *The Lancet* 2003; 361:1843-48.
- 62 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
- 63 Marcus D, Flather S, Yusuf S, Kober L, Pocock S, Sirtan C, et al. ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *THE LANCET* 0 Vol 355 0 May 6, 2000: 1575-81.
- 64 Tu K, Mamdani M, Kopp A, Lee D. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 15;95(2):283-6.
- 65 Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991; 99: 36-39.
- 66 Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor dosages in elderly patients with heart failure. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):410-7.
- 67 Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W. J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen). *European Heart Journal* (2001) 22, 1527-1560.
- 68 Luzier AB, Forrest A, Adelman M, Hawari FI, Scheniat JJ, Izzo JL. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:465-9.
- 69 McDermott MM, Lee P, Mehta S, Gheorghiade M. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescriptions, educational interventions, and outcomes among hospitalized patients with heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21(4):261-8.
- 70 Young JB, Weiner DH, Yusuf S, Pratt CM, Kostis JB, Weiss MB, Schroeder E, Guilloit M. Patterns of medication use in patients with heart failure: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *South Med J* 1995 May;88(5):514-23.
- 71 Krumholz HM, Wang Y, Parent EM, Mockalis J, Petrillo M, Radford MJ. Quality of care for elderly patients hospitalized with heart failure. *Arch Intern Med* 1997;157:2242-7.
- 72 Luzier AB, Navsaria A, Wilson M, Ashai K, Forrest A. Patterns of prescribing ACE inhibitors after myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 1999;19(5):655-60.
- 73 Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1999;100:2312-2318.
- 74 Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2000 Jan;6(1):41.
- 75 Majumdar SR, McAlister FA, Cree M, et al.; ATLAS Study Group. Do evidence-based treatments provide incremental benefits to patients with congestive heart failure already receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors? A secondary analysis of one-year outcomes from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):694-703.
- 76 Schwartz JS, Wang YR, Cleland JG, et al. High- versus low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: an economic analysis of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. *Am J Manag Care*. 2003 Jun;9(6):417-24.
- 77 Ess SM, Luscher TF, Szucs TD. High dose lisinopril in heart failure: economic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002 Jul;16(4):365-71.
- 78 Sculpher MJ, Poole L, Cleland J, et al. Low doses vs. high doses of the angiotensin converting-enzyme inhibitor lisinopril in chronic heart failure: a cost-effectiveness analysis based on the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. *The ATLAS Study Group*. *Eur J Heart Fail*. 2000 Dec;2(4):447-54.
- 79 Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(3):207-24.
- 80 Porcu M, Opasich C, Scherillo M, et al.; Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) Investigators. Improving practice patterns in heart failure through a national cardiological network: the case of ACE-inhibitors. *Ital Heart J*. 2002 Dec;3(12):730-7.

- 81 Juneau M, Larivee L, White M. Cold temperature impairs maximal exercise performance in patients with heart failure: attenuation by acute ACE inhibitor therapy. *Can J Cardiol*. 2002 Sep;18(9):981-6.
- 82 Thorp ML, Dittmer DG, Nash MK, et al. A study of the prevalence of significant increases in serum creatinine following angiotension-converting enzyme inhibitor administration. *J Hum Hypertens*. 2005 May;19(5):389-92.
- 83 Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 22;161(2):165-71.
- 84 Shlipak M.G. Pharmacotherapy for Heart Failure in Patients with Renal Insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;138:917-924.
- 85 Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med*. 1987;106:346-54.
- 86 Gottlieb SS, Robinson S, Weir MR, Fisher ML, Krichten CM. Determinants of theral response to ACE inhibition in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1992;124:131-6.
- 87 Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52.
- 88 Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
- 89 Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991; 99: 36-39
- 90 Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE. Cough and ACE inhibitors. *ArchIntern Med*. 1992; 152: 1698-1700
- 91 Ravid D, Lishner M, Lang R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and congestive heartfailure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:1116-1120.

Фармакокинетика левофлоксацина как основа режима дозирования и оптимизации схем

Е.Н. Падейская

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, г. Москва

Введение. Три основные характеристики каждого нового антимикробного препарата необходимы одновременно для решения вопроса о возможности его применения в клинике для лечения инфекционных заболеваний.

Антимикробный спектр и степень активности, включая механизм действия, определяют этиотропную терапию, т.е. показания к применению при определенных инфекциях. Для решения этого вопроса значение имеют бактерицидный или бактериостатический тип антимикробного действия и механизмы развития резистентности клинических штаммов бактерий к новому препарату.

Фармакокинетика определяет пути введения лекарства и, в соответствии с особенностями распределения в организме, применение в зависимости от характера и локализации инфекции. Особое значение имеет фармакокинетика препарата в условиях инфицированного организма, при недостаточности функции почек и печени и при ряде других патологических состояний.

Токсикологические свойства на основе экспериментальных данных, включая хроническую токсичность на половозрелых и неполовозрелых животных, определяют возможность назначения нового лекарства различным возрастным группам (взрослые, подростки, дети раннего возраста, гериатрическая практика) и при беременности.

Каждая из перечисленных характеристик продолжает подробно изучаться в процессе широкого клинического применения препарата. Полученные результаты требуют пристального внимания врача и позволяют в дальнейшем решать ряд вопросов оптимизации схем лечения и расширения или ограничения применения препарата. Вопросы дозировки и режимов дозирования антимикробного препарата решаются на основе всех этих характеристик. Вместе с тем, **учитывая необходимость достижения в крови, органах, тканях и внутриклеточно концентраций, обеспечивающих максимально возможный антимикробный эффект, изучение фармакокинетики антибактериального препарата приобретает особое значение.**

В 1993 г. в клиническую практику был введен фторхинолон левофлоксацин, синтезированный и впер-

вые изученный японскими исследователями фирмы Daichii в конце 80-х годов [1-3]. С 1997 г. левофлоксацин разрешен для применения в США. В настоящее время препарат выпускается в лекарственных формах для перорального и парентерального (внутривенного) введения. Разработана также лекарственная форма для местного применения в виде глазных капель. В России левофлоксацин в двух лекарственных формах (инъекционная и пероральная) зарегистрирован под торговым названием Таваник® (фирма «Hoechst-Merion-Russel» и в настоящее время выпускается фирмой «Sanofi-Aventis») [4]. Препарат привлекает значительное внимание клиницистов как высокоэффективный фторхинолон с оптимизированными свойствами. Ряд исследователей считают, что левофлоксацин занимает одно из лидирующих мест среди фторхинолонов по клинической эффективности и безопасности.

Общая характеристика антимикробной активности и результаты клинического применения левофлоксацина подробно освещались на страницах периодических изданий (в том числе данного журнала) и в ряде монографий [5-13].

Задача данной работы на основании опубликованных материалов дать характеристику фармакокинетических свойств левофлоксацина. В инструкции по применению препарата Таваник указано, что левофлоксацин рекомендуется применять один или два раза в сутки в зависимости от тяжести заболевания по 250-500 мг внутрь или внутривенно. Особый интерес представляют фармакокинетические свойства препарата, которые подкрепленные клиническими данными, дают основания для применения суточной дозы левофлоксацина только в один прием, в том числе и при тяжелых генерализованных инфекциях. Две лекарственные формы, исходя из особенностей фармакокинетики препарата, позволяют успешно применить ступенчатую схему терапии (внутривенно/перорально) в равных дозах [11-14]. Крайне интересны наблюдения, в которых курс лечения с высоким клиническим эффектом проведен с применением левофлоксацина в суточной дозе 750 мг (в один прием) внутривенно или перорально [15-18]. В материалах фирмы Janssen-Ortho Inc. (Торонто, Канада) по левофлоксацину даются уже

конкретные рекомендации по применению препарата в зависимости от локализации и тяжести инфекции в однократной суточной дозе 500 или 750 мг [18].

Фармакокинетика левофлоксацина у человека с нормальной функцией почек. Химическое строение левофлоксацина важно для оценки его биологических свойств, в том числе и фармакокинетики. Препарат является оптически активным левовращающим изомером рацемата фторхинолона офлоксацина и антибактериальную активность офлоксацина, определяет именно левофлоксацин (*L*-изомер, *L*-офлоксацин, *S*-офлоксацин) [1-5, 12, 18]. Антимикробная активность левофлоксацина, также как и других фторхинолонов, связана с избирательным и быстрым ингибированием (связывание с образованием стабильных комплексов) жизненно важных бактериальных ферментов группы топоизомераз — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. При этом левофлоксацин образует более стабильные комплексы с ДНК-гиразой, чем правовращающий изомер (*D*-изомер, *D*-офлоксацин, *R*-офлоксацин). *D*-изомер слабо активен или неактивен как антибактериальный препарат и, по существу, является балластом в лекарственной форме в виде рацемата (1:1).

Успех применения офлоксацина (один из первых фторхинолонов) в клинике, начиная с 1983-1985 гг., при бактериальных инфекциях по очень широким показаниям был основанием для выделения его левовращающего изомера в самостоятельный препарат. Это — одно из важных направлений в разработке новых препаратов в ряду фторхинолонов, одновременно с работами по модификации молекулы хинолона [19]. Следует отметить, что при применении офлоксацина в клинике, в том числе при тяжелых инфекциях, уже в 1991-1995 гг. была показана эффективность и, таким образом, возможность назначения офлоксацина не два раза в сутки (400 мг каждые 12 часов), а введение суточной дозы (800 мг) в один прием [20-22].

По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин имеет ряд особенностей в сравнении с другими фторхинолонами, как с первыми препаратами этой группы (например, цiproфлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), так и с более поздними фторхинолонами (спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин).

Необходимо отметить устойчивость молекулы левофлоксацина к трансформации (метаболизму) в организме, в том числе и в инфицированном организме. Левофлоксацин (*L*-изомер) устойчив и к стереохимической трансформации и не превращается в организме в неактивный *D*-изомер [1,4,18,23]. Низкая степень ионизации, низкое связывание с белками плазмы, достаточная растворимость в воде обеспечивают в организме хорошее проникновение препарата в экстраваскулярные пространства.

После введения внутрь или парентерально левофлоксацин метаболизируется в организме в пределах только 5%. Идентифицированы два метаболита левоф-

локсацина, которые также содержат фтор по положению C₆ в хинолоновом фрагменте. Однако, образование N-оксида или деметилирование в пиперазинильном заместителе по положению 7 практически снимает антимикробную активность этих двух метаболитов.

Левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается после приема перорально. Максимальная концентрация в плазме крови после приема препарата внутрь достигается, в зависимости от дозы, через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность левофлоксацина после приема внутрь в дозах 500 или 750 мг составляет 85- 95% [24-26], 99% [18], а по данным некоторых авторов достигает 100% [27]. Таким образом, концентрационные показатели препарата при введении перорально и внутривенно сопоставимы.

Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер как при однократном, так и при повторных введениях [4, 10, 11, 24-28].

Устойчивая концентрация препарата в крови после приема внутрь достигается через 48 часов после суточной дозы 500 или 750 мг, при условии введения левофлоксацина один раз в сутки. Максимальная и конечная концентрации левофлоксацина в плазме крови после однократного или повторных введений внутрь один раз в сутки составляли при дозе 500 мг 5,7 и 0,5 мкг/мл и при дозе 750 мг — 8,6 и 1,1 мкг/мл соответственно [18].

Значимых изменений всасывания и, соответственно клинической эффективности, не отмечается при приеме левофлоксацина одновременно с пищей. Применение одновременно с пищей несколько удлиняет время достижения пиковой концентрации левофлоксацина и может снижать до 14% уровень его максимальной концентрации. Тем не менее, если препарат назначается внутрь в монотерапии его «можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи» (*Инструкция по применению препарата Таваник, информация для специалистов; одобрены Фармакологическим комитетом Минздрава России, 1998 г.*).

Так как фармакокинетический профиль препарата после введения перорально или внутривенно сопоставим по показателям C_{макс}, C_{мин} и по величине AUC, то эти два пути введения левофлоксацина взаимозаменяемы [8, 18, 24-33].

Сравнение концентраций левофлоксацина в крови после введения перорально или внутривенно представлено в табл. 1 и 2. В табл. 3 сопоставлены фармакокинетические параметры левофлоксацина с офлоксацином, а также с цiproфлоксацином, как одним из стандартов фторхинолонов, так и с наиболее новым препаратом этой группы — моксифлоксацином. После введения левофлоксацина в дозе 750 мг перорально максимальная концентрация и величина площади под фармакокинетической кривой превышают эти показатели по сравнению с дозой 500 мг [8,18,24-33]. Наблюдается также пропорциональное повышение концентрации в плазме при повышении доз от 250 до 1000 мг

(см. табл. 2). Для фармакодинамики фторхинолонов уровень максимальных концентраций очень важен для проявления активности препарата в инфицированном организме. Высокие значения максимальной концентрации левофлоксацина при дозе 750 мг обеспечивают наиболее быстрый бактерицидный эффект и в наибольшей степени предотвращают возникновение резистентных мутантов.

Отмечены высокие концентрации левофлоксацина при повторном введении внутривенно больным с бактериальными инфекциями. Изучали концентрацию у 272 больных с инфекциями дыхательных путей и кожи, в том числе у 8 больных с недостаточностью функции почек. Препарат применяли однократно в сутки каждые 24 часа, при почечной недостаточности каждые 48 часов; суточные дозы 500 или 250 мг. Максимальная концентрация в плазме крови при дозе 500 мг составляла в среднем $8,7 \pm 4,0$ мкг/мл; величина площади под фармакокинетической кривой — $72,5 \pm 51,2$ мкг·ч/мл [18].

Левофлоксацин, также как и другие фторхинолоны, благодаря большому объему распределения хорошо проникает в органы, ткани, внутриклеточно и в биологические жидкости, обеспечивая высокий уровень препарата, значительно превышающий значения МПК для чувствительных к препарату видов бактерий. Тканевые и внутриклеточные концентрации, как правило, сопоставимы или превышают сывороточные. В обзорной работе *J.A. Paladino* подчеркивается

Таблица 1

Концентрация (мкг/мл) левофлоксацина в плазме крови после однократного введения перорально в дозах 500 мг и 750 мг [18]

Доза, мг	Введение перорально $C_{\max}$; $C_{\min}$	Введение внутривенно $C_{\max}$
500 мг	5,7; 0,5	6,2 (через 60 мин)
750 мг	8,6; 1,1	7,99 (через 90 мин)

Таблица 2

Фармакокинетические параметры левофлоксацина после введения перорально или внутривенно, однократно в сутки или повторно (по данным [8, 18, 24–33] в модификации)

Частота введения	Доза, мг, путь введения	$C_{\max}$, мкг/мл	$t_{\max}$, мин	Vd л/кг	$T_{1/2}$, ч	AUC ₀₋₂₄ , мг·л/ч
Один раз в сутки, однократно	250, р/о	$2,8 \pm 0,4$	$48 \pm 2,3$ 78 ± 30	1,3	$7,3 \pm 0,9$	$27,2 \pm 3,9$
	500, р/о	$5,1 \pm 0,8$			$6,3 \pm 0,6$	$47,9 \pm 6,8$
	500, р/о	$6,2 \pm 1,3$			$6,9 \pm 0,8$	$45 \pm 4,4$
	500, р/о	5,2			6,5	47,7
	500, р/о	5,2			7,4	61,1
	750, р/о	$7,1 \pm 1,4$			$7,7 \pm 1,3$	$82,2 \pm 14,3$
	1000, р/о	$8,9 \pm 1,9$				$111 \pm 20,3$
	500, в/в	8,3			6,6	55,3
Один раз в сутки, повторно (два и более дней)	500, в/в	$7,1 \pm 1,4$	66 84	1,2	$6,4 \pm 0,7$	$48,3 \pm 5,4$
	500, р/о	5,7			6,8	47,5
	750, р/о	8,6			8,8	91
	500, в/в	6,4			6,8	64,6
	750, в/в	7,92				

Примечание: р/о — перорально, в/в — внутривенно.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры (диапазон) левофлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами (по данным обзоров [9, 12], в модификации, анализ более 50 публикаций)

Препарат, Дозы, мг	Биодоступность, %	$C_{\max}$, мкг/мл	AUC ₀₋₂₄ , мг·л/ч	$T_{1/2}$, ч	Выведение с мочой неизмененного препарата, %	Коррекция доз ¹⁾
Лево-флоксацин: от 500 до 750	85-99-100	5,0-8,6	44-82	6-8	75-90	+
Офлоксацин: от 200 до 500	85-95	2,2-5,3	14,6-55,3	3-8	70-90	+
Ципро-флоксацин: от 500 до 750	70-85	1,2-2,9	10-35	3,5-7	27-60	±
Мокси-флоксацин: 200 - 400	86	1,7	15,4-33,8	12	9,2-19	-

Примечание: ¹⁾ Коррекция доз при недостаточности функции почек.

повышение проникновения фторхинолонов в органы и ткани в инфицированном организме [8].

При дозе 750 мг в тканях кожи через 3-4 часа после введения пиковые концентрации левофлоксацина находились на уровне 11-12 мг/г, превышая концентрацию в крови в два раза. В жидкости воспалительного пузыря при дозе 500 мг концентрация препарата достигала 4,33 мг/кг, что соответствовало уровню сывороточных концентраций при указанной дозе [18]. Степень проникновения левофлоксацина в различные органы и ткани представлена в табл. 4 и 5. Отмечается высокая степень проникновения препарата в ткань легкого, бронхоальвеолярную жидкость, в мокроту, в ткань простаты, в кожные структуры, в воспалительный экссудат, даже при низких дозах (100 мг р/о) [27, 29, 34-41].

Интересные данные получены Н. von Baum [42]. Изучено проникновение левофлоксацина в кожные структуры и кость после внутривенного введения 500 мг препарата однократно с целью профилактики развития инфекции у 21 больного при операциях по поводу декубитальной язвы стопы или операции на кости. Проанализирована концентрация в 83 биосубстратах. Средняя концентрация левофлоксацина в сыворотке крови через 1,5 часа после введения составляла $8,7 \pm 2,38$ мкг/мл. Соответственно концентрация препарата в ткани раны находилась на уровне

$17,3 \pm 6,5$ мкг/г, в коже — $19,9 \pm 9,9$ мкг/г, в грануляционной ткани — $13,9 \pm 2,59$ мкг/г и в жировой ткани — $3,8 \pm 1,7$ мкг/г. В корковом слое кости препарат определялся в концентрации $2,9 \pm 1,0$ мкг/г [42].

Изучали концентрацию левофлоксацина в различных структурах кости и в ткани синовиальной оболочки сустава у больных, оперированных по поводу тотальной замены тазобедренного сустава. Концентрацию препарата в различных тканях определяли спустя 1,2 ч после введения левофлоксацина внутривенно в дозе 500 мг. Средние концентрации составляли: в плазме — $7,5 \pm 1,3$ мг/л, в губчатом слое кости — $7,4 \pm 2,2$ мг/кг, в корковом слое — $3,9 \pm 1,2$ мг/кг и в синовиальной ткани — $8,9 \pm 2,1$ мг/кг. Таким образом, концентрации в губчатом слое и в синовиальной оболочке соответствовали или превышали концентрации в плазме (индекс ткань/плазма — $1,0 \pm 0,4$ и $1,2 \pm 0,4$ соответственно) и значительно превышали пограничные концентрации чувствительности ($\text{breakpoint} \leq 2$ мг/л) в отношении возможных возбудителей гнойной инфекции [43].

При изучении концентрации левофлоксацина в желчи после введения внутрь двух доз препарата (500 мг с интервалом 24 часа) показано, что левофлоксацин обеспечивал концентрации в желчи на уровне или превышавшем концентрацию в сыворотке (табл. 6) [42].

Таблица 4

Проникновение левофлоксацина в органы, ткани, внутриклеточно, в жидкости организма в сравнении с другими фторхинолонами; показатель проникновения: индекс биосубстрат/кровь (по данным обзора [9], в модификации, данные 15 публикаций)

Препарат	АМФ	Слизистая бронхов	БАЖ	Кожа	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левифлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,5	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,4	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1,0	нет данных	0,84	12,27

Примечание: АМФ — альвеолярные макрофаги; БАЖ — бронхоальвеолярная жидкость.

Таблица 5

Концентрации (средние) левофлоксацина после введения перорально в тканях и биологических жидкостях (по данным [27, 29, 34-39], в модификации)

Биосубстрат	Доза, мг	Время забора пробы, ч	C _{сыв.} , мг/л	C _{ткань} , мг/л, мкг/г	Индекс: C _{ткань} /C _{сыв.}
Ткань легкого	500	2-3	4,1	7,7	1,9
Мокрота	200	4	2,7	4,4	1,6
Жидкость БАЛ	200	1-3	2,5	0,2	0,1
Ткань простаты	100	1-6	0,9	1,1	1,2
Кожа	200	0,8-4	1,7	1,8	1,1
Воспалительный экссудат	500×24 две дозы	0,5-24	5,0	4,7	0,9

Примечание: БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж.

Левифлоксацин применяли в дозе 500 мг один раз в сутки внутривенно (не более 5 суток) затем перорально по схеме ступенчатой терапии (не более 5 суток) у 30 больных с различными формами гнойной инфекции кожи и мягких тканей, включая гнойные раны с повреждением и без повреждения костей, раны при «диабетической стопе», хронические гнойные процессы мягких тканей. Концентрации левифлоксацина в крови больных с раневой инфекцией составляли: 1) после внутривенного введения: 4,5-8,9 мг/л — через 15 мин, 1,9-3 мг/л — через 8 часов и 0,54-2,7 мг/л — через 24 часа; 2) после введения перорально 2,2-6,9 мг/л — через 30 мин, 1,8-7,5 мг/л — через 2 часа, 0,85-2,7 мг/л — через 8 часов и 0-0,34 мг/л — через 24 часа. Указанные концентрации, как правило, превышали величины МПК₅₀ для основных возбудителей раневой инфекции, выделенных от больных с инфекциями кожи и мягких тканей в этом стационаре. Превышение величин МПК₉₀ не достигалось для штаммов *P.aeruginosa*, *P.mirabilis* и некоторых представителей Enterobacteriaceae [44].

Очень высокие концентрации левифлоксацина достигались у больных с тяжелой формой пневмонии (24 пациента в отделении интенсивной терапии с искусственной вентиляцией легких). Левифлоксацин вводили внутривенно в дозе 500 мг один или два раза в сутки. После применения 500 мг один раз в сутки средние пиковые концентрации в крови составляли 12,6 (12,0-14,1) в бронхоальвеолярной жидкости — 11,9 (8,7-13,7) мг/л. После введения 500 мг два

Таблица 6

Концентрация (мкг/мл) левифлоксацина в желчи после введения препарата внутрь в суточной дозе 500 мг два раза с интервалом 24 часа (по данным [42])

Параметры	Результаты исследования					
Время забора проб, ч	0	3	5	24	27	29
Концентрация в сыворотке	0	5,34	5,07	4,23	6,04	5,51
Концентрация в желчи	C _{желчь} /C _{сыв.} : 0 10,03 7,18 4,09 8,82 6,56 средн.: 1,38					

Таблица 7

Чувствительность аэробных бактерий к левифлоксацину (ЛЕФЛ)

Группы аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая внутриклеточные патогены	ЛЕФЛ, мг/л МПК ₉₀ , диапазон (МПК, — диапазон)	ЛЕФЛ — эффективность в клинике
Высокочувствительные: <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>E.aerogenes</i> , <i>E.agglomeratus</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>H.influenzae</i> , <i>H.parainfluenzae</i> , <i>H.parahemolyticus</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>S.typhi</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Vibrio</i> spp., <i>V.cholerae</i> , <i>Yersinia</i> spp., <i>Y.pestis</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> <i>Campylobacter</i> spp., Ряд штаммов <i>Escherichia coli</i> и <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	0,03-0,5 (< 0,008-8,0)	В моно- терапии
Чувствительные: <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterbacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Francisella tularensis</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , некоторые штаммы <i>Mycobacterium tuberculosis</i> и быстрорастущие штаммы нетуберкулезных микобактерий, <i>Streptococcus</i> spp., <i>S.pneumoniae</i> (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам), <i>Staphylococcus</i> spp., MSSA, <i>S.epidermidis</i> MSSE, некоторые штаммы <i>Staphylococcus</i> MRSA, <i>Chlamydia</i> spp., <i>C.trachomatis</i> , <i>M.pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	0,25 — 1,0 (16,0) (0,03-64,0)	В моно- терапии
Умеренно чувствительные: <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Providentia</i> spp., <i>Staphylococcus sapro-phyticus</i> , <i>S.epidermidis</i> MRSE, некоторые штаммы <i>Staphylococcus</i> MRSA, <i>Mycobacterium avium</i> , <i>M.chelonae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , некоторые штаммы <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	0,5-16,0 (0,5- ≥ 64,0)	В моно- или комбинированной терапии
Как правило устойчивые: <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA, <i>S. oxacillin-resistant</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>E.faecalis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>P.aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> .	2,0-8,0-≥ 16,0 (0,06-≥ 64,0)	В комбинированной терапии

Примечание: в пределах каждой группы могут выделяться как высокочувствительные, так и высокостойчивые штаммы.

раза в сутки эти показатели возрастали до 19,7 (19,0-22,0) и 17,7(16,2-23,5) мг/л соответственно. Авторы отмечают очень высокие показатели индексов $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ (>10) и $\text{AUC}/\text{МПК}$ (>125) в сыворотке и в бронхоальвеолярной жидкости, определяющие эффективность препарата в отношении возможных возбудителей инфекций дыхательных путей с $\text{МПК} \leq 1\text{мг/л}$ и $>1\text{мг/л}$ [45].

В опытах на кроликах на модели эмпиемы плевры (инфекция вызвана *E.coli*) показано хорошее проникновение левофлоксацина в плевральную жидкость. В параллельном опыте по степени проникновения отмечено преимущество моксифлоксацина при применении в равных дозах (25 мг/кг внутривенно) [46].

Показано хорошее проникновение левофлоксацина в инфицированные ткани диабетической язвы стопы. Препарат применяли 10 больным перорально в суточной дозе 500 мг в один прием в течение $10 \pm 3,8$ дней. После окончания курса лечения концентрация левофлоксацина в некротических тканях раны колебалась от 2,33 до 23,23 мг/кг. МПК бактерий (17 штаммов), выделенных из ран, составляли $\leq 2\text{мг/л}$. Концентрации левофлоксацина в сыворотке крови колебались от 0,12 до 6,41 мг/л. Для каждого больного индекс концентраций ткань/сыворотка был >1 . Авторы указывают, что в сочетании с необходимой хирургической обработкой раны левофлоксацин является эффективным препаратом при лечении инфицированных ран диабетической стопы, обеспечивая при пероральном применении терапевтический уровень в очаге инфекции [47].

Оценить значение концентраций левофлоксацина в организме для химиотерапевтического эффекта при инфекционном процессе можно только при сопоставлении концентраций с антибактериальной активностью левофлоксацина *in vitro* (величины МПК) в отношении чувствительных к нему бактерий. В серии публикаций представлены и проанализированы данные по чувствительности к левофлоксацину аэробных условно-патогенных бактерий и облигатных патогенов [3-5, 9-13, 18, 44, 48-53]. В табл. 7 на основании этих данных выделены группы бактерий по степени чувствительности к левофлоксацину, исходя из диапазона величин МПК_{90} и диапазона возможных МПК. При сопоставлении концентраций препарата в крови, органах и тканях с его активностью *in vitro* видно, что концентрации левофлоксацина при терапевтических дозах, в том числе и при применении один раз в сутки, превышают значения МПК (МПК_{90}) в отношении большинства аэробных бактерий, возбудителей гнойной инфекции и облигатных патогенов, возбудителей моноинфекций. Наиболее высокой чувствительностью к препарату характеризуются микроорганизмы, перечисленные в I и II группах (см. табл. 7); соответственно и прогноз эффективности препарата в зависимости от чувствительности возбудителя. Одновременно возможно выделение штаммов с высокой устойчивостью (МПК до 64-128 мг/л) в группах, чувствительных

к препарату микроорганизмов, что следует иметь в виду при неэффективности эмпирической терапии.

Анализ фармакокинетических свойств и фармакодинамики фторхинолонов показывает, что для проявления химиотерапевтического эффекта основное значение имеют два показателя: уровень максимальной концентрации и величина площади под фармакокинетической кривой (AUC — area under curve), которые должны существенно превышать значения МПК для возбудителя инфекции. Конечно, наиболее оптимально превышение минимальных бактерицидных концентраций (МБК), определение которых для клинических штаммов в условиях стационара далеко не всегда возможно. Оценка величин индексов $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ и $\text{AUC}/\text{МПК}$ позволяет прогнозировать эффективность химиотерапевтического действия фторхинолонов. При этом, как показывают последние исследования, оба индекса в равной степени необходимы для прогнозирования и оценки фармакодинамического эффекта. Индекс $\text{AUC}/\text{МПК}$ определяет в целом химиотерапевтический эффект при данном возбудителе, значение индекса $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ связывают в первую очередь со способностью препарата предотвращать возникновение резистентных штаммов. Высокие максимальные концентрации и соответственно высокие значения индекса $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ (не ниже 10) обеспечивают высокий бактерицидный эффект. Концентрации в крови и органах и величина AUC достаточно постоянные показатели для каждого препарата при определенной терапевтической дозе. Вместе с тем, величины указанных выше индексов будут варьировать в зависимости от чувствительности штамма-возбудителя инфекции. Эти закономерности полностью относятся к фармакокинетике и фармакодинамике левофлоксацина и детально изучались в серии работ [16, 27, 54-61].

Исследовали эффективность и факторы, влияющие на клинический эффект и элиминацию возбудителя, у больных с тяжелой формой пневмонии при применении левофлоксацина в суточной дозе 750 мг в одно введение по схеме ступенчатой терапии внутривенно/перорально (220 больных). Эффективность левофлоксацина в контрольной группе (218 больных) сравнивали с эффективностью стандартной схемы — имипенем/циластатин по 500-1000 мг внутривенно каждые 6-8 часов, затем перорально ципрофлоксацин по 750 мг каждые 12 часов. Курс лечения 7-15 дней, при этом минимальный курс левофлоксацина внутривенно 1 сутки, имипенем/циластатина — 3 суток. Клинический и микробиологический эффекты при терапии левофлоксацином были сопоставимы с результатами в контрольной группе. Обосновывается, исходя из величины $C_{\text{макс}}$ и концентрационно-зависимого бактерицидного эффекта, целесообразность применения суточной дозы левофлоксацина 750 мг в случаях тяжелой формы пневмонии [54, 56]. Фармакодинамический и демографический анализ эффективности проведен у 47 больных. Высокочувствительными к препа-

пату были *Enterobacter* spp., *H.influenzae*, *Klebsiella* spp., *S.marcescens*, *Acinetobacter* spp., *S.maltophilia* (диапазон МПК <0,015–0,5 мг/л), чувствительными — *S.pneumoniae* (МПК 1,0 мг/л); штаммы *P.aeruginosa* и *S.aureus* были менее чувствительны (МПК 0,125 ≥ 16,0 мг/л). Показана зависимость эрадикации возбудителя от величины АУС/МПК и от возраста больных. Наиболее оптимальные результаты отмечены у пациентов моложе 67 лет при условии величины индекса от 87 и выше (87–109,8) [54]. При инфекции, вызванной синегнойной палочкой, эффективность монотерапии левофлоксацином в суточной дозе 750 мг может быть недостаточно эффективна, и авторы применяли у этой группы больных комбинированную терапию левофлоксацином в сочетании с цефтазидимом или пиперациллином/тазобактамом. Это положение авторы обосновывают также данными популяционного фармакодинамического анализа и расчета вероятности эффекта (в %) по критерию «10000-subject Monte Carlo simulation» [54, 62, 63]. Как видно из табл. 8, вероятность клинического эффекта в случае инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* при АУС/МПК в интервале 87–110 находится только на уровне 70%, в то время как при инфекции *Enterobacter cloacae* составляет более 90% [54].

Применение высоких суточных доз левофлоксацина (750 мг) короткими курсами при лечении пневмонии рассматривают как новый подход к схемам лечения левофлоксацином («новая парадигма терапии»). На основании клинических данных, фармакодинамического анализа (АУС/МПК и $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$) и данных по элиминации возбудителя показана равная эффективность левофлоксацина в суточной дозе 750 мг (внутривенно или перорально) при применении в

течение 5 суток (256 больных) и левофлоксацина в суточной дозе 500 мг (внутривенно или перорально) при применении в течение 10 суток (272 пациента) [55]. Положительные результаты по данным микробиологических исследований после окончания курса лечения сопоставимы для той и другой групп больных (табл. 9). Клиническая эффективность лечения и переносимость препарата также были сопоставимы при изученных дозах и курсах лечения.

В сравнительном клиническом исследовании у двух возрастных групп (моложе и старше 65 лет) изучали фармакокинетику и фармакодинамику левофлоксацина при применении препарата в дозах 500, 750 и 1000 мг один раз в сутки у госпитализированных больных с внебольничной пневмонией. Оценивали концентрацию свободного (несвязанного с белками

Таблица 8

Вероятность клинического эффекта (в %) при применении левофлоксацина внутривенно в дозе 750 мг в зависимости от возбудителя и уровня АУС/МПК ([54] в модификации)

АУС/МПК, мг·л/ч ^х	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
87,0	72,4 %	91,7 %
98,5	70,5 %	89,4 %
108,8	68,7 %	89,1 %

Примечание. ^х Данные [54] при изучении фармакокинетики левофлоксацина у 58 пациентов с пневмонией, препарат вводили внутривенно в однократной суточной дозе 750 мг; анализ результатов при изучении концентрации препарата в 327 образцах плазмы больных. Расчет вероятности эффекта проводили с использованием критерия «10000-subject Monte Carlo simulation» [62, 63] по отношению к штаммам *Pseudomonas aeruginosa* (404) и *Enterobacter cloacae* (257).

Таблица 9

Сравнительная эффективность левофлоксацина (ЛЕФЛ) у больных пневмонией при применении препарата по двум схемам. Результаты микробиологических исследований на 7–14 дни после окончания лечения — частота эрадикации возбудителя к числу выделенных патогенов (%) ([55], в модификации)

Возбудители инфекции	ЛЕФЛ, 750 мг×5 дней, (103 больных в группе)	ЛЕФЛ, 500 мг×10 дней (92 больных в группе)
Аэробные бактерии		
грамположительные	24/29 (82,8 %)	29/34 (85,3 %)
грамотрицательные	51/53 (96,2 %)	39/43 (90,7 %)
Типичные бактерии:		
<i>Haemophilus influenzae</i>	12/13 (92,3 %)	12/14 (86,7 %)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	12/12 (100,0 %)	9/10 (90,0 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86,4 %)	17/20 (85,0 %)
Атипичные бактерии		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	20/22 (90,9 %)	16/16 (100,0 %)
<i>Legionella pneumophila</i>	11/11 (100,0 %)	3/3 (100,0 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	41/43 (95,3 %)	34/36 (94,4 %)
Эрадикация по отношению к общему числу выделенных штаммов	136/147 (92,5 %)	118/129 (91,5 %)
Эрадикация по отношению к числу больных, у которых были выделены патогены	96/103 (93,2 %)	85/92 (92,4 %)

Примечание: более 99% выделенных патогенов были высоко чувствительны к левофлоксацину; идентификация типичных патогенов проводилась с использованием культурального метода, атипичных — с использованием серологических тестов.

плазмы) левофлоксацина в плазме крови и в бронхоальвеолярной жидкости; расчет индексов AUC/МПК и $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ проводили в отношении *Streptococcus pneumoniae*. Показаны особенности фармакокинетики препарата в зависимости от возраста и величины лечебной дозы. Объем распределения левофлоксацина был одинаков у той и другой групп больных; клиренс — ниже у пожилых пациентов; $T_{1/2}$ — длиннее у пожилых ($9,8 \pm 2,5$ ч), чем у более молодых ($7,4 \pm 2,5$ ч); значения AUC и $AUC_{0-24}/\text{МПК}$ для стрептококка были выше у пациентов старше 65 лет. Левофлоксацин в суточной дозе 750 мг в один прием по всем рассчитанным фармакокинетическим показателям (включая и прогнозирование с использованием критерия по методу «Monte Carlo simulation») обеспечивает необходимый терапевтический уровень препарата в крови и в бронхоальвеолярном секрете. Авторы полагают, что при лечении пневмонии доза 750 мг у пожилых пациентов также более предпочтительна, чем суточная доза 500 мг [16]. Расширение применения суточной дозы 750 мг позволит сократить длительность терапии и снизить риск и частоту возникновения резистентных штаммов [17].

В связи с изучением фармакокинетики левофлоксацина значительный интерес представляет оценка бактерицидных свойств сыворотки при применении различных суточных доз препарата. В наблюдениях на волонтерах (12 человек) после применения левофлоксацина 500 мг перорально однократно изучали бактерицидные свойства сыворотки крови в отношении 10 клинических штаммов у пяти различных представителей Enterobacteriaceae. Определяли минимальные бактерицидные концентрации левофлоксацина и бактерицидную активность сыворотки (титр) в отношении штаммов *Escherichia coli* и *Citrobacter freundii* через 1, 12 и 24 часа после приема препарата; в отношении штаммов *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* через 1 и 12 часов. Оценивали параметры $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ и AUC/МПК и их соотношение с данными по бактерицидной активности сыворотки. Величины титров представлены в табл. 10. Установлены высокие бактерицидные титры сыворотки и корреляция между бактерицидной активностью сыворотки и величинами параметров фармакодинамики при дозе 500 мг [58]. В наблюдениях на добровольцах левофлоксацин в суточной дозе 750 мг в течение двух дней обеспечи-

Таблица 10

Бактерицидная активность сыворотки крови волонтеров после приема левофлоксацина перорально в дозе 500 мг [58]

Микроорганизм, (число штаммов)	МБК, мг/л	Бактерицидный титр сыворотки через: 1 час 12 часов 24 часа
<i>Escherichia coli</i> (10)	0,008 (10 штаммов)	1:108 1:29 1:7
<i>Citrobacter freundii</i> (10)	0,008 (8 штаммов) 0,016 (1 штамм) 0,063 (1 штамм)	1:74 1:25 1:7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10)	0,016 (5 штаммов) 0,25 (4 штамма) 1,0 (1 штамм)	1:25 1:7
<i>Serratia marcescens</i> (10)	0,063 (10 штаммов)	1:28 1:9
<i>Enterobacter cloacae</i> (10)	0,008 (5 штаммов) 0,5 (3 штамма) 1,0 (4 штамма) 4,0 (1 штамм)	1:24 1:10

Примечание. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) для референс штаммов: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 - 2,0 мг/л, *Escherichia coli* ATCC 25922 - 0,01 мг/л. Фармакокинетические параметры (средние для 12 волонтеров): $C_{\text{макс}}$ - $6,36 \pm 0,57$ мг/л; AUC/МПК - $43,6 \pm 6,23$ мг·ч/л.; $T_{1/2}$ - $4,23 \pm 0,86$ ч.

Таблица 11

Результаты изучения степени проникновения левофлоксацина через гематоэнцефалический барьер

Дизайн исследования [источник]	Доза, в/в	$C_{\text{макс}}$, мг/л (кровь)	$C_{\text{макс}}$, мг/л (ликвор)	AUC, мг·л/ч (кровь)	AUC, мг·л/ч (ликвор)	$T_{1/2}$, ч (ликвор)
Модель пневмококкового менингита кроликов [69]	мг/кг					
	7	3,9	3,8	AUC ₀₋₈ 29,7±6,3	AUC ₀₋₈ 15,8±6,6	3,1±0,7
	10,5	6,4	5,7	49,1±19,1	37,8±7,8	5,6±0,6
	14,0	10,3	8,6	67,6±8,9	46,4±20,9	6,0±3,4
Изучение концентрации у пациентов с наружной вентрикулостомой, интактные оболочки 10 больных [72]	500 мг × 12 ч (в связи с экстрацеребральной инфекцией)	10,45	4,06	AUC ₀₋₁₂ 47,69	AUC ₀₋₁₂ 33,42	7,02±1,57

вал высокую бактерицидную активность крови в отношении клинического лекарственно-чувствительного штамма *M. tuberculosis*, уступая по степени бактерицидной активности рифампицину (600 мг/сутки), при равной активности с изониазидом (300 мг/сутки) и превышая по активности моксифлоксацин (400 мг/сутки). В параллельных наблюдениях пиразинамид и этамбутол оказывали только бактериостатическое действие, а после приема амоксициллина/клавуланата кровь не проявляла противотуберкулезной активности. Все препараты применяли в дозах, рекомендованных для комбинированной терапии туберкулеза. В случае комбинированного действия сочетание левофлоксацина с пиразинамидом обеспечивало наиболее высокую бактерицидную активность сыворотки крови в отношении 12 лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза, превышая активность сочетания рифампицин+изониазид+пиразинамид [64].

Проникновение левофлоксацина через гематоэнцефалический барьер. Для оценки высокоактивного антибактериального препарата с широким спектром действия значительный интерес представляет его способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Для фторхинолонов этот вопрос заслуживает обсуждения в специальной публикации, так как к настоящему времени получены убедительные данные по клинической эффективности пefлоксацина, цiproфлоксацина и trovафлоксацина при гнойных бактериальных менингитах (в моно- или комбинированной терапии), в том числе у детей [6, 7, 10]. Особый интерес представляют данные по проникновению в ликвор офлоксацина, в том числе при отсутствии воспаления в оболочках мозга [10, 65–68]. Количество исследований по изучению проникновения левофлоксацина через ГЭБ невелико. Вместе с тем, уже получены данные, которые обосновывают дальнейшее подробное изучение этого вопроса [34, 69–72]. В опытах на кроликах на модели менингита, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, показано хорошее проникновение левофлоксацина в ликвор. Кроликам вводили внутривенно левофлоксацин в дозах 7, 10 и 14 мг/кг, адекватных терапевтическим дозам для человека. Концентрацию в крови и в эти же сроки в ликворе изучали в течение первого часа после введения через каждые 15 минут, а затем до восьми часов через каждые 2 часа. Показано повышение $C_{\text{макс}}$ и увеличение площади под фармакокинетической кривой для крови и ликвора при повышении дозы от 7 до 14 мг/кг (табл. 11). Степень проникновения препарата в ликвор составила 53% при дозе 7 мг/кг, 76% — при дозе 10,5 мг/кг и 68% — при дозе 14 мг/кг. Авторы отмечают, что полученные результаты согласуются с данными по проникновению других фторхинолонов через ГЭБ [69]. Первые наблюдения по оценке проникновения левофлоксацина в ликвор у человека касались определения концентрации после приема препарата в дозе 200 мг перорально, в ликворе определялось до 20% от концентрации в крови [34]. Значительный

интерес представляют наблюдения, в которых проникновение препарата через ГЭБ изучали у 10 пациентов с наружной ветрикулостомой (по поводу гидроцефалии и субарахноидальной окклюзии). Больные получали левофлоксацин по 500 мг внутривенно два раза в сутки в связи с экстрацеребральной инфекцией. Воспалительный процесс в оболочках мозга отсутствовал. Концентрацию в крови и в ликворе изучали в динамике на протяжении 11 часов после внутривенного введения препарата утром. Показатель АУС для крови и ликвора определяли в интервале 12 часов. Полученные результаты представлены в табл. 11. Показано, что $T_{1/2}$ левофлоксацина из ликвора был несколько длиннее, чем в крови, показатель проникновения левофлоксацина через ГЭБ нарастал от момента введения до окончания интервала между дозами (от 0,33 до 0,99). Оценивают хорошее проникновение левофлоксацина через ГЭБ при интактных мозговых оболочках, подчеркивают, что в соответствии с физико-химическими свойствами (малая величина молекулы, умеренная липофильность, низкий процент связывания с белками плазмы) препарат проникает в ликвор путем пассивной диффузии. Концентрации в ликворе превышали значения МПК₅₀ и МПК₉₀ для ряда возможных возбудителей бактериальных менингитов. Авторы подчеркивают высокие концентрации ряда фторхинолонов в ликворе при неизмененных мозговых оболочках, считают важным изучение проникновения фторхинолонов через ГЭБ именно при отсутствии воспалительного процесса в оболочках и обсуждают различия в процессе проникновения в ликвор фторхинолонов и беталактамов. Беталактамы являются препаратами выбора при лечении бактериальных менингитов, однако, в процессе лечения по мере выздоровления (в том числе при одновременном применении глюкокортикоидов) и нормализации состояния оболочек мозга проникновение препаратов этой группы через ГЭБ снижается. Достаточно хорошее проникновение левофлоксацина и некоторых других фторхинолонов в ликвор при интактных оболочках показывает, что в клинике в процессе терапии менингитов степень проникновения фторхинолонов в ликвор может практически не изменяться. Отмеченное свойство фторхинолонов может быть важным фактором для применения этих препаратов в комбинированной терапии менингитов при лечении осложненных форм заболевания. Необходимо изучение степени проникновения фторхинолонов и левофлоксацина, в частности, через ГЭБ при совместном применении с глюкокортикоидами [72].

Вопросы дозирования левофлоксацина

В инструкции по применению левофлоксацина (Таваник®) в соответствии с показаниями к применению, препарат рекомендуется взрослым больным в суточных дозах: при синусите — 500 мг 1 раз в сутки; при тяжелом обострении хронического бронхита — 500 мг 1 раз в сутки, при внебольничной

пневмонии — 500 мг 1 или 2 раза в день; при инфекции мочевыводящих путей (без учета тяжести процесса) — 250 мг 1 раз в день; при инфекциях кожи и мягких тканей — 500 мг 1 или 2 раза в день. Длительность курса лечения 7 — 10 — 14 дней.

На основании изучения фармакокинетики левофлоксацина при нормальной функции почек, с учетом хорошей переносимости препарата, разработана схема дозирования левофлоксацина при неосложненных и осложненных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи, мягких тканей, и мочевыводящих путей, в том числе и с применением суточной дозы 750 мг внутривенно или перорально (табл. 12). Следует обратить внимание на то, что при этой схеме исключается применение препарата два раза в сутки, даже при низкой суточной дозе. Курс лечения от 3-х до 14 дней в зависимости от тяжести инфекции, длительный курс (28 дней) предусмотрен только для лечения хронического бактериального простатита [18].

Левофлоксацин выводится главным образом почками, в основном клубочковой фильтрацией и частич-

но путем канальцевой секреции. За 48 часов после принятой дозы с мочой выводится до 87% неизмененного левофлоксацина. Около 4% выводится за 72 часа с фекалиями. В пределах 5% от принятой дозы в моче обнаруживаются метаболиты левофлоксацина — деметилированный левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. В связи с почечной экскрецией фармакокинетика левофлоксацина существенно изменяется при нарушении выделительной функции почек. Динамика изменений фармакокинетических параметров в зависимости от степени нарушения функции почек наиболее показательна при оценке по величине $T_{1/2}$ [18]. При клиренсе креатинина в диапазоне 50 - < 80 мл/мин $C_{\text{макс}}$ — 7,5±1,8 мг/л, $T_{1/2}$ — 9,1±0,9 ч; в диапазоне 20-49 мл/мин; $C_{\text{макс}}$ — 7,1±3,1 мг/л, $T_{1/2}$ — 27±10 ч; при клиренсе креатинина < 20 мл/мин $C_{\text{макс}}$ — 8,2±2,6 мг/л, $T_{1/2}$ — до 35 ч. Гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ не удаляют препарат.

В других наблюдениях при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин $T_{1/2}$ повышался до 76±46 ч,

Таблица 12

Рекомендуемые дозы левофлоксацина для лечения бактериальных инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей и мочевыводящих путей (рекомендации специалистов Канады [18])

Заболевание, инфекции	Разовая доза	Частота введения/приемов	Длительность курса
Острый бронхит и обострение хронического бронхита	500 мг 750 мг	каждые 24 часа	7 дней 5 дней
Внебольничная пневмония	750 мг ^{х)} 500 мг	каждые 24 часа каждые 24 часа	5 дней 7-14 дней (10-14 — тяжелая форма)
Синусит	500 мг	каждые 24 часа	10-14 дней
Госпитальная пневмония	750 мг	каждые 24 часа	7-14 дней
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ)	500 мг	каждые 24 часа	7-10 дней
Осложненные ИКМТ	750 мг	каждые 24 часа	7-14 дней
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (ИМП)	250 мг	каждые 24 часа	3 дня
Осложненные ИМП	250 мг	каждые 24 часа	10 дней
Острый пиелонефрит	250 мг	каждые 24 часа	10 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг	каждые 24 часа	28 дней

Примечание: ^{х)}Режим рекомендован при условии, что инфекция вызвана чувствительными к левофлоксацину бактериями

Таблица 13

Концентрация (мкг/мл) левофлоксацина (ЛЕФЛ) в моче при недостаточности функции почек в зависимости от дозы препарата (перорально) и клиренса креатинина [18]

Параметры	ЛЕФЛ 500 мг 250 мг×12 ч	ЛЕФЛ 500 мг 250 мг×24 ч	ЛЕФЛ 500 мг 250 мг×48 ч
Клиренс креатинина, мл/мин	50-< 80	20-49	< 20
Число больных	312	88	66
Время отбора проб мочи после дозы:			
0 - 6 ч			
6 - 12 ч	185±61,7 161	96,1±48,1 103	66,5±27,3 54
12 - 24 ч	91,6±24,4 61	75,2±22,1 76	39,0±23,1 29
24 - 36 ч	156±18,3 40	58,6±31,1 58	29,5±20,7 24
36 - 48 ч	49,7±16,2 - < 25 -	44,1±0,6 - < 25 -	<25 23 <25 16

а у пациентов с анурией, находившихся на гемодиализе, был на уровне 51 ± 21 ч [73, 74]. На основании изучения фармакокинетики левофлоксацина у больных с почечной недостаточностью, находившихся на постоянной венозной гемофильтрации (4 пациента) и вено-венозной гемодиализации (6 больных) установлено, что дозы левофлоксацина 250 мг каждые 24 часа или 500 мг каждые 48 часов достаточны, чтобы поддерживать эффективную терапевтическую концентрацию в плазме [59]. Возможные концентрации левофлоксацина в моче при нарушении функции почек с учетом коррекции доз представлены в табл. 13. Определяемые концентрации значительно превышают и МПК, и бактерицидные концентрации для возможных возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

В табл. 14 приводится рекомендуемая клиницистами Канады схема дозирования препарата при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей и мочевыводящих путей для больных с недостаточностью функции почек с включением в схему суточной дозы 750 мг. Необходимо отметить, что в инструкции по применению левофлоксацина, утвержденной Фармакологическим Комитетом МЗ РФ, поддерживающие дозы препарата при клиренсе креатинина 20–50 мг/мин снижаются до 125 мг, если начальная доза – 250 мг, и до 250 мг, если начальная доза – 500 мг. При клиренсе креатинина 10–19 мл/мин поддерживающая доза во всех случаях – 125 мг, эта же поддержи-

вающая доза предусмотрена для клиренса креатинина менее 10 мл/мин, для случаев гемодиализа и для длительного амбулаторного перитонеального диализа. При этом, если начальная доза 500 мг назначается два раза в сутки (т.е. каждые 12 часов), то в определенном режиме рекомендуется применение поддерживающих доз 250 или 125 мг также каждые 12 часов.

По-видимому, обосновано продолжение дальнейшего изучения фармакокинетики левофлоксацина у пациентов с недостаточностью функции почек для обоснования наиболее оптимальных дозировок с учетом концентрации препарата в крови на протяжении суток и с оценкой возможного кумулятивного эффекта и нежелательных реакций при повторном введении поддерживающих доз. В этих случаях представляется также крайне важным соотношение доз с характером и тяжестью инфекции, что отражено авторами в табл. 12 и 14. К настоящему времени имеется достаточно оснований для расширения показаний к применению левофлоксацина [12, 13, 49, 75, 76], и при применении препарата при тяжелых генерализованных инфекционных процессах значение таких рекомендаций очевидно.

Учитывая необходимость применения фторхинолонов совместно с метронидазолом в случаях смешанной аэробно-анаэробной инфекции, изучали особенности фармакокинетики левофлоксацина в дозе 750 мг внутривенно в сочетании с различными дозами и режи-

Рекомендуемые дозы левофлоксацина при недостаточности функции почек [18]

Таблица 14

Заболевание, инфекции	Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг, интервал
Острые инфекции дыхательных путей, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, хронический бактериальный простатит	50–< 80	Коррекции доз не требуется ^{xx)}	
	20–49	500	250×24 часа
	10–19	500	250×48 часов
	гемодиализ ДАПД ^{x)}	500	250×48 часов
		500	250×48 часов
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	Коррекции доз не требуется ^{xx)}		
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, острый пиелонефрит	20	Коррекции доз не требуется ^{xx)}	
	10–19	250	250×48 часов
Госпитальная пневмония, острый и обострение хронического бронхита, осложненные инфекции кожи и мягких тканей	50–< 80	Коррекции доз не требуется	
	20–49	750	750×48 часов
	10–19	750	500×48 часов
	гемодиализ ДАПД ^{x)}	500×48 часов	
		500×48 часов	

Примечание: ^{x)} ДАПД – длительный амбулаторный перитонеальный диализ. ^{xx)} Дозы см. табл. 11.

мами введения внутривенно метронидазола (1500 мг 1 раз в сутки, 500 мг три раза в сутки, 1000 мг 1 раз в сутки). Показана хорошая переносимость изученных сочетаний препаратов, наиболее оптимальные фармакокинетические параметры отмечены при введении один раз в сутки внутривенно левофлоксацина 750 мг и метронидазола 1500 мг. Обосновывается необходимость дальнейшего изучения фармакокинетики комбинированного применения указанных доз [77].

Заключение. Левофлоксацин в сравнении с другими фторхинолонами обеспечивает наиболее высокие показатели $C_{\text{макс}}$ и AUC. Учитывая значение этих характеристик для химиотерапевтического эффекта (включая индексы $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ и AUC/МПК), стабильность молекулы к трансформации в организме, высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, наличие лекарственных форм для перорального и парентерального применения, сопоставимость фармакокинетических характеристик при введении препарата внутрь и внутривенно, левофлоксацин может быть применен при любой локализации инфекционного процесса. Данные по проникновению через ГЭБ говорят о целесообразности оценки эффективности препарата и при гнойных бактериальных менингитах в моно- или комбинированной терапии. Как отмечалось в предыдущей публикации [12] в соответствии со спектром активности и уже имеющимися клиническими данными по переносимости препарата имеются все основания для расширения показаний к его применению. Обобщенные клинические данные, полученные к настоящему времени, показывают, что левофлоксацин был уже успешно применен для лечения бактериемии и сепсиса, остеомиелита, интраабдоминальной инфекции, безусловным показанием является применение при сальмонеллезах и брюшном тифе, при сальмонеллезном бактерионосительстве, рассматривается возможность включения левофлоксацина в комплексную терапию инфекций, связанных с *Helicobacter pylori* [75]. Получены серьезные экспериментальные и клинические данные, обосновывающие целесообразность применения левофлоксацина в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза [76]. Не менее важным является возможность применения препарата для лечения и профилактики особо опасных инфекций — сибирской язвы, чумы, туляремии [49]. В последнем случае для лечения и профилактики сибирской язвы предлагаются длительные (до 60 дней) курсы применения левофлоксацина в суточной дозе 500 мг (в один прием) по схеме ступенчатой терапии. Длительное применение необходимо и при комбинированной терапии туберкулеза. Очевидно, что большой интерес представят данные по фармакокинетике, полученные в конце этих длительных курсов, одновременно при условии оценки и функции почек. В опубликованных обзорных работах по левофлоксацину подчеркивается

хорошая переносимость препарата, что не исключает возможность характерных для фторхинолонов нежелательных реакций. Эти побочные эффекты необходимо обязательно регистрировать, особенно при новых показаниях к применению и новых (оптимизированных или измененных) схемах дозирования.

Данные по фармакокинетике, представленные в настоящей публикации, достаточно убедительно показывают возможность назначения препарата в суточной дозе в один прием, это относится и к дозе 750 мг. При расширении показаний к применению при тяжелых генерализованных процессах предстоит решить вопрос о целесообразности применения дозы 500 мг два раза в сутки и о необходимости/целесообразности повышения суточной дозы более 1000 мг (включая оценку переносимости).

Также как и другие фторхинолоны, левофлоксацин пока ограничен к применению у детей, фармакокинетика препарата у детей и подростков не изучалась. Несмотря на ограничения и противопоказания, к настоящему времени накоплен уже обширный материал по итогам применения фторхинолонов в педиатрии у детей различных возрастных групп и у подростков по жизненным показаниям и при неэффективности стандартных методов антибактериальной терапии [78]. Установлена эффективность ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина, норфлоксацина и тровафлоксацина у детей при различных формах тяжелых бактериальных инфекций. При этом отмечена эффективность и наиболее хорошая переносимость офлоксацина с точки зрения риска возникновения хинолоновых артропатий (основная причина ограничений к применению). Исходя из данных по офлоксацину, левофлоксацин был применен у 35 детей и подростков в возрасте от 11 до 16 лет с хроническими заболеваниями легких по поводу обострения бронхолегочного процесса при условии чувствительности к левофлоксацину возбудителей инфекции. Суточная доза левофлоксацина составляла 250 или 500 мг в один прием, курс 7-10 дней. Отмечена высокая эффективность препарата и хорошая переносимость; артропатии не наблюдались [79]. Важным этапом изучения возможности применения левофлоксацина в педиатрической практике является оценка фармакокинетических параметров у детей различных возрастных групп. По существу это касается и других фторхинолонов, эффективность которых показана при тяжелых инфекциях у детей.

Одной из непростых задач при дальнейшем изучении клинической ценности фторхинолонов при бактериальных инфекциях является определение выбора препарата для больных с недостаточностью функции почек при той или другой инфекционной патологии. Это касается и определения показаний к назначению левофлоксацина у данной группы больных.

Литература

- Haykava I., Atarachi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 163-164.
- Uno T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DL-3355, an optically active ofloxacin. *Ibid*; 1988; 1336-1340.
- Fu K.P., Lafredo S.C., Foleno B. et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Ibid*; 1992; 36: 860-866.
- Tavanic (levofloxacin) iv/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst-Merion-Russel, 1999.
- Mollering B.C. Overview of newer quinolones. Levofloxacin. Symp 19th Intern Congr Chemother, Montreal, 1995; 45-58.
- The Quinolones, 2nd ed., Eds. Andriole V.T., Academic Press, London, New York, 1998; 441.
- Quinolone Antimicrobial Agents. 2nd ed., Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1993; 549.
- Paladino J.A. Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1085-1095.
- Zhanet G.C., Ennis K., Vercagne L. et al. A critical review of quinolones. Focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2002; 62: 1: 13-59.
- Палейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. «Логата», М.: 1998; 351.
- Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левофлоксацин — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 3: 5: 132-140.
- Палейская Е.Н. Левофлоксацин (Таваник®) — новый препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению. *Качественная клиническая практика* 2002; 2: 80-94.
- Яковлев В.П., Яковлев С.В. Изучение левофлоксацина в России. *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 4: 108-114.
- Hepburn M.J., Dooley D.P., Skidmore P.J. et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 15: 1669-1674.
- File T.M., Milkovich G., Tennenberg A.M. et al. Clinical implications of 750 mg, 5-days levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 9: 1473-1481.
- Norredin A.M., Marras T.K., Sanders K. et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg, and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 5: 479-484.
- File T.M. New insights in the treatment by levofloxacin. *Chemotherapy* 2004; 50: Suppl.1: 22-28.
- "Levaquin" levofloxacin. Product Monograph, Janssen-Ortho Inc 2005; 59.
- Палейская Е.Н. Основные итоги исследований в ряду антимикробных препаратов класса хинолонов к началу XXI века: успехи и неудачи в разработке новых высокоэффективных фторхинолонов. *Антибиотики и химиотерапия* 2001; 46: 8: 32-39.
- Petermann W., Barth J. Once-a-Day Ofloxacin in pneumonia. Proc. 17-th Intern Congr Chemother, Berlin, 1991; 310-311.
- Giamarelou H. The use of Ofloxacin in the chronic ambulatory patients: the benefits of once-daily therapy. *Penetration, Intern. Update on Ofloxacin. Annual Issue*, 1995; 5-10.
- Davis B.I. Once-daily Ofloxacin in respiratory tract infections. *Ibid*; 17- 21.
- Lehr K.H., Damm P. Quantification of the enantiomers of ofloxacin in biological fluids by HPLC. *J Chromatogr* 1988; 425: 153.
- Chien S.C., Chow A.T., Natarajan J. et al. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500 mg dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1562-1565.
- Chien S.C., Rogge M.C., Gislou L. et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Ibid*; 2256-2260.
- Chien S.C., Wong F.A., Flower C.L. et al. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-mg and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Ibid*, 1998; 42: 885-888.
- Fish D.N., Chow A.W. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 101-119.
- Davis B., Bryson H.M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*; 1994; 47: 677-700.
- Aminimanzani A., Berlinger P., Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 3: 169-187.
- Keller I., Lubash A., Rau M. et al. Comparative pharmacokinetic of ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin after a single oral administration in healthy volunteers. 39th InterConf Antimicrob Agents Chemother, San Francisco, 1999; Abstracts: N 30.
- Holland M., Chien S., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of intravenous levofloxacin following once- or twice-daily administration. 5th Intern Symp New Quinolones, Singapore, 1994; [poster].
- Turinge J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Drugs*; 1999; 58: Suppl 20: 29-36.
- Lubash A., Keller I., Borner K. et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 10: 2600-2603.
- Ohji Y., Goto T., Kawahara K. et al. Penetration of fluoroquinolones into human spinal fluid. *Chemotherapy* 1992; 40: 469-473.
- Nagai H., Yamasaki T., Masuda M. et al. Penetration of levofloxacin into bronchoalveolar lavage fluid. *Drugs* 1993; 45: Suppl. 3: 259.
- Nakamori Y., Tsudoi E., Narui K. et al. Sputum penetration of levofloxacin and its clinical efficacy in patients with chronic lower respiratory tract infections. *Jap J Antibiot* 1992; 45: 539-547.
- Yamashida M., Sawada K., Chokyu H. et al. Prostatic tissue levels of levofloxacin. *Chemotherapy* 1992; 40: 203-209.
- Takahashi H., Mogi S., Kobayashi M. et al. Assay of skin level and clinical investigation of levofloxacin in the treatment of skin infections. *Ibid*; 286-305.
- Child J., Mortiboy D., Andrews J.M. et al. Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 12: 2749-2751.
- Garcia I., Pascual A., Ballesta S. et al. Uptake and intracellular activity of ofloxacin and its isomers levofloxacin and D-ofloxacin in human phagocytic and non-phagocytic cells. 8th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis, Losanne, 1997; Abstracts: N P376.
- Honeybourne D., Andrews J. M., Jevons G. et al. Penetration of levofloxacin (HR355) into lung tissues after a single 500 mg oral dose. *Ibid*; N P377.
- Reports from the 10th European Congress of Clinical Microbiological and Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 2000: Highlights of Symposia I. Penetration, International Update on Levofloxacin and Ofloxacin, 2001: 48-55.
- Rimmele T., Boselli E., Breilh D. et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 3: 533-535.
- Яковлев В.П., Блатун Л.А., Мамуш В.А. и др. Ступенчатое применение левофлоксацина при лечении больных с раневой инфекцией. *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 1: 21-24.
- Boselli E., Breilh D., Rimmele T. et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1: 104-109.
- Liapakis I.E., Kottakis I., Tzatzarakis M.N. et al. Penetration of newer quinolones in the empyema fluid. *Eur Respir J* 2004; 24: 3: 466-470.
- Oberdorfer K., Swoboda S., Hamann S. et al. Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 4: 836-839.
- Limaye A.P., Hooper C.J. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Inf Dis* 1999; 29: 922-924.
- Cunha B.A. Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 489-503.
- Frean J.A., Arnitzen L., Capper T. et al. In vitro activities of 14 antibiotics against 100 human isolates of *Yersinia pestis* from Southern African plague focus. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2646-2647.
- Ikaheimo I., Syrjala H., Kahukorpi J. et al. In vitro susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 287-290.
- Trojilano-Marin I., Garcia-Sanchez E., Martinez J.M. et al. In vitro activities of six new fluoroquinolones against *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 194-195.
- Memish Z.A., Mah M.W. Less usual indications: Mycobacteria, Brucella, Yersinia, Francisella and other infections. *Fluoroquinolone Antibiotics*, Eds. Ronald A.R., Low D.E., Birkhauser Verlag Switzerland, 2003; 239-249.
- Drusano G.L., Preston S.L., Flower C. et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve. Minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumoniae. *J Infect Dis* 2004; 189: 9: 1590-1597.
- Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-760.
- West M., Boulanger B.R., Forgarty C. et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 2: 485-505.
- Nightingale C.H., Grant E.M., Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46: Suppl.1: 6-14.
- Geerdess-Fenge H.F., Wiedersish A., Wagner S. et al. Levofloxacin pharmacokinetics and serum bactericidal activities against five Enterobacterial species. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 12: 3478-3480.
- Malone R.S., Fish D.N., Abraham E., Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Ibid*, 2001; 45: 10: 2949-2954.
- Fisrov A.A., Zinner S.H., Vostrov S. et al. AUC/MIC relationships to different endpoint of the antimicrobial effect: multiple-dose in vitro simulations with moxifloxacin and levofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 533-539.
- Lubenko I.Y., Vostrov S.N., Portnoy Y.A. et al. Bacterial strain-independent AUC/MIC and strain-specific dose-response relationships reflecting comparative fluoroquinolone antipseudomonal pharmacodynamics in an in vitro dynamic model. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 44-49.

62. *Drusano G.L., Moore K.H., Klim J.P. et al.* Rational dose selection for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor through use of population pharmacokinetic modelig and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 913-916.
63. *Forrest A., Ballow C.H., Nix D.E. et al.* Development of population pharmacokinetic model and optimum sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Ibid* 1993; 37: 1065-1072.
64. *Wallis R.S., Palaci M., Vinhap S. et al.* A whole blood bactericidal assay for tuberculosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 1300-1303.
65. *Drancourt M., Gallais H., Racult D et al.* Ofloxacin penetration into cerebrospinal fluid. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 263-265.
66. *Todd P.A., Faulds D.* Ofloxacin. A reappraisal of its antimicrobial activbity, pharmacology and therapeutis use. *Drugs* 1991; 42: 825-876.
67. *Nau R., Kinzig M., Dreyhaupt T. et al.* Kinetics of ofloxacin and its metabolites in cerebrospinal fluid after a single intravenous infusion of 400 milligrams of ofloxacin. *Antimicrob Agents Chother* 1994; 38: 1849-1853.
68. *Pioget J., Wolff M., Singlas E. et al.* Diffusion of ofloxacin into cerebrospinal fluid of patients with purulent meningitis or ventriculitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1089; 33: 933-936.
69. *Debache C.J., Pakiz C.B., Larsen C. et al.* Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of levofloxacin in experimantal rabbit meningitis model. *J Antiomicrob Chemother* 2001; 47: 611-615.
70. *Scotton P.G., Pea F., Giobbia M. et al.* Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: E109-E111.
71. *Pea F., Scotton P.G., Giobbia M. et al.* Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin duting cotreatment for bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: Suppl. 1.
72. *Pea F., Pavan F., Nascimben E. et al.* Levofloxacin dispositiion in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 10: 3104- 3108
73. *Saito A., Oguichi K., Harada Y.* Pharmacokinetics of levofloxacin in patients with impaired renal function. *Chemotherapy* 1992; 40: Suppl 3: 188-195.
74. *Gisclon L.G., Curtin C.R., Chien S.C. et al.* 36th Intersc Conf Antimicrob Agents Chemother 1996; Abstracts: N A13.
75. *Яковлев В.П., Яковлев С.В.* Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина. Таваник (левофлоксацин). Научное досье. «Авентис Интерконтиненталь», 4-17.
76. *Соколова Г.Б.* Левофлоксацин (Таваник) в комплексной терапии туберкулеза. Информационное письмо для врачей-фтизиатров, Москва, 2004; 1-8.
77. *Sprandel K.A., Schreyer C.A., Pendland S.L. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin at 750 milligrams and verious doses of metronidazole in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 12: 4597-4605.
78. *Падейская Е.Н.* Фторхинолоны в педиатрии. Состояние проблемы к началу XXI века. Антибиотики и химиотерапия, 2004; 49: 7: 34-44.
79. *Волков И.К., Катосова Л.К., Давыдова И.В. и др.* Эффективность левофлоксацина (Таваник) при хронических заболеваниях легких у детей. Там же, 17-21.

Антиагреганты при заболеваниях периферических артерий: доказательная база, международные рекомендации

В.В. Архипов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Настоящий обзор посвящен вопросам применения антиагрегантов при длительной терапии заболеваний периферических артерий. В обзоре рассматриваются вопросы:

- *эпидемиологии заболеваний периферических артерий;*
- *клинической практики (существующие рекомендации по терапии заболеваний периферических артерий) и*
- *доказательной базы для применения отдельных препаратов для терапии заболеваний периферических артерий.*

Эпидемиология

Заболевания периферических артерий (ЗПА) — термин, объединяющий различные заболевания артерий нижних конечностей (Код по МКБ-10 — I70,8). Следует отметить, что сам термин — «заболевания периферических артерий» (Peripheral arterial disease) характерен для англоязычной литературы и, в первую очередь, для США. В Великобритании параллельно существует другой термин — «обструктивные заболевания периферических артерий» (Peripheral arterial obstructive disease). В нашей стране нет устойчивого термина для обозначений этой группы заболеваний. Наиболее часто применяются термины «хронические заболевания артерий нижних конечностей», «хроническая ишемия нижних конечностей», «артериальная недостаточность нижних конечностей», а в реальной клинической практике «хронические облитерирующие заболевания нижних конечностей», «облитерирующий эндартериит», «облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей» и «перемежающаяся хромота».

Среди ЗПА преобладают различные варианты атеросклеротического поражения нижних артерий, значительно реже среди ЗПА встречаются артерииты, аневризмы и эмболии сосудов нижних конечностей. Симптомы ЗПА варьируют от перемежающейся хромоты до критической ишемии нижних конечностей, при которой образуются язвы и участки гангрены, требующие хирургического лечения. Вместе с тем для ЗПА характерен длительный период бессимптомного течения, в течение которого прогрессивное сужение артерий нижних конечностей не проявляет себя клинически.

Данные о распространенности ЗПА достаточно противоречивы. Существующие оценки существенно зависят от возрастной категории, в которой проводилась эпидемиологическая оценка, а также от того, какие заболевания и состояния различные

исследователи относили к категории ЗПА [1]. Общей эпидемиологической особенностью ЗПА, которую отмечают все исследователи, является существенное преобладание этого заболевания среди мужского населения [2] и увеличение заболеваемости с возрастом [3]. У мужчин в возрастной категории 40–55 лет ежегодный рост заболеваемости ЗПА составляет примерно 0,3% в год, а среди лиц старше 75 лет ежегодный рост заболеваемости составляет уже 1% [4]. В одном из популяционных исследований (Western Australian study) распространенность ЗПА среди мужчин 65–69 лет оценивалась на уровне 10,6%, в то время как в более старшей возрастной группе (75–79 лет) данный показатель достигал 23,3% [5].

Сравнительно простым методом оценки распространенности ЗПА является использование стандартизированных опросников:

1. Наиболее часто для идентификации больных ЗПА применяется *WHO/Rose Questionnaire*, разработанный в начале 60-х годов [6]. Оценки, полученные при использовании опросника *G.A. Rose* имеют специфичность 99,8% и чувствительность до 92% [7].

2. Исправленной и улучшенной версией *WHO/Rose Questionnaire* является предложенный в начале 90-х годов *The Edinburgh Questionnaire*, применение которого позволяет получить эпидемиологические данные с чувствительностью и специфичностью на уровне 91% и 99% соответственно [8].

Разумеется, применение опросников позволяет оценить лишь число больных с симптоматическим течением ЗПА. Несколько исследований, в которых использовался *WHO/Rose Questionnaire*, дали очень разные данные о распространенности перемежающейся хромоты: от 0,4% до 14,4%. Однако, если использовать результаты лишь наиболее крупных эпидемиологических исследований,

уровень распространенности этого заболевания будет определяться в интервале от 3% до 6% населения старше 60 лет [9-13]. По мнению экспертов средняя распространенность симптоматических форм ЗПА среди лиц старше 60 лет можно оценивать на уровне 5%.

Более объективную картину распространенности ЗПА дает исследование лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). По сравнению с ангиографией этот метод обладает 95% чувствительностью и почти 100% специфичностью, а кроме того, позволяет оценить распространенность бессимптомно протекающих ЗПА [14]. В том случае, когда в качестве основного диагностического критерия применяется снижение ЛПИ $< 0,9$ большинство эпидемиологических исследований оценивают распространенность ЗПА на уровне 10-25% среди мужчин и женщин старше 55 лет [15]. При этом подходе большинство пациентов, идентифицированных в эпидемиологических исследованиях еще не имеют симптомов заболевания и лишь 10-20% отмечают те или иные признаки сосудистой недостаточности (как правило речь идет о перемежающейся хромоте) [16].

Крупнейшим исследованием, в котором для диагностики ЗПА применялся критерий ЛПИ $< 0,9$, является недавно проведенное в США «*The National Health and Nutrition Examination Survey*» (NHANES) в ходе которого среди примерно 5 млн. американцев было выявлено 2174 больных ЗПА. Таким образом, среди лиц старше 40 лет распространенность ЗПА составила около 4,3%, а среди лиц старше 70 лет — 14,5% [17]. Причем, только 22% больных, идентифицированных в ходе исследования, имели жалобы, связанные с заболеванием.

В Роттердамском исследовании среди 7715 пациентов 16,9% мужчин и 20,5% женщин имели показатель ЛПИ $< 0,9$, но лишь 4,6% отмечали у себя симптомы перемежающейся хромоты [15]. При этом, как было показано в Лимбургском исследовании (3650 больных), пациенты, у которых отсутствуют симптомы имеют примерно те же факторы риска развития ЗПА и тот же профиль сопутствующих заболеваний, что и в группе пациентов с симптомами [18].

Опираясь на эти данные, Gupta A. (эксперт по эпидемиологии ЗПА Канадского кардиоваскулярного общества), оценивает среднюю распространенность ЗПА в странах Сев. Америки и Западной Европы на уровне 16%. Таким образом, в экономически развитых странах имеется 27 млн. больных ЗПА, причем у 16,5 млн. из них заболевание протекает бессимптомно [14].

Имеющиеся в нашем распоряжении данные показывают, что показания к ангиопластике возникают лишь у 10-20%, а необходимость в ампутации — у 1-2% больных ЗПА. Несмотря на это ЗПА характеризуются достаточно высокими показателями смертности и инвалидности. Например, кумулятивный показатель смертности за 5 лет у мужчин с перемежающейся

хромотой, участвовавших в рандомизированных клинических исследованиях, колеблется от 4,8% [19] до 17% [20].

Вопреки распространенному мнению, прогрессирование заболевания и развитие критической ишемии не является типичной причиной летального исхода у больных ЗПА. Чаще всего, причиной смерти таких больных являются заболевания коронарных сосудов, от 7% [21] до 17% [22] летальных исходов приходится на долю заболеваний сосудов головного мозга и около 10% на другие фатальные сосудистые заболевания (например, аневризма аорты) [23]. В целом, риск смерти от любых кардиоваскулярных причин среди больных ЗПА достигает 4-6% в год, по сравнению с 1% у пациентов без ЗПА [24-26].

Выживаемость больных с симптоматическим течением ЗПА (в течение 15 лет) составляет только 22% по сравнению с 78% у больных с бессимптомным течением заболевания. В то же время смертность больных с критической ишемией достигает 25% в год [27].

Говоря о распространенности ЗПА в нашей стране нам придется сослаться на практически полное (за редким исключением [28]) отсутствие отечественных эпидемиологических исследований. Для оценки распространенности различных форм ЗПА экспертам приходится прибегать к различным косвенным методам. Например, авторы Российского консенсуса «*Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей*» для оценки распространенности критической ишемии нижних конечностей использовали данные о частоте ампутаций. Опираясь на данные о том, что 90% всех ампутаций выполняются по поводу выраженной ишемии нижних конечностей и у 25% пациентов с критической ишемией требуется ампутация голени или бедра, авторы Консенсуса оценили заболеваемость критической ишемией как 500-1000 случаев на 1 млн. населения в год [29].

С определенными оговорками (различия в распространенности курения, уровне благосостояния и медицинской помощи) мы можем экстраполировать данные западных эпидемиологических исследований на Российскую популяцию. На рис. 1 представлены усредненные показатели распространенности ЗПА по отдельным возрастным группам, полученные в ходе крупных эпидемиологических исследований, в которых использовался диагностический критерий ЛПИ $< 0,9$. Используя эти данные и данные о распределении населения РФ по возрастным группам [30], можно считать, что в стране на 2004 г. имелось 6003 тыс. больных ЗПА, что составляет примерно 4% от населения (рис. 2). Это сравнительно большой показатель, в частности распространенность ЗПА превышает официальные данные о распространенности в РФ стенокардии и сахарного диабета [30]. Вместе с тем, полученный нами показатель (4%) несколько ниже аналогичных показателей

для западных стран. Причиной этого является низкая средняя продолжительность жизни в нашей стране, из-за чего группы населения, наиболее активно страдающие ЗПА (лица старше 65–70 лет), у нас представлены сравнительно меньше, чем в развитых западных странах.

Уже цитировавшееся нами исследование (*National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000* [17]) позволило получить репрезентативную информацию о факторах риска ЗПА. Отношение шансов развития ЗПА составило:

- для представителей черной расы 2,83 (95% доверительный интервал от 1,48 до 5,42);
- для курящих 4,46 (95% доверительный интервал от 2,25 до 8,84);
- для больных сахарным диабетом 2,71 (95% доверительный интервал от 1,03 до 7,12);
- для больных артериальной гипертензией 1,75 (95% доверительный интервал от 0,97 до 3,13);
- для лиц с гиперхолестеринемией 1,68 (95% доверительный интервал от 1,09 до 2,57);
- для больных с нарушением функции почек 2,00 (95% доверительный интервал от 1,08 до 3,70).

National Health and Nutrition Examination Survey также показало, что более чем 95% больных ЗПА имело 2 и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая практика

В настоящее время существует ряд национальных и международных руководств по клинической практике, в которых рассматривается терапия ЗПА и, в частности применение антиагрегантов. Ниже рассмотрены основные клинические руководства, опубликованные за последние 5–7 лет (нами отобраны только те руководства, которые были построены с учетом требований доказательной медицины и опирались на данные клинических исследований).

Одно из первых руководств, построенных на принципах доказательной медицины — шотландское руководство *Drug Therapy for Peripheral Vascular Disease* 1998 г. [31], предписывало назначение аспирина для профилактики тромбозов у больных ЗПА. Опираясь на данные исследования *Antiplatelet Trialists Collaboration* [32], авторы руководства присвоили данной рекомендации высший уровень доказательности (А). Альтернативные рекомендации в отношении антиагрегантов в данном руководстве не рассматривались.

Практически одновременно с шотландским руководством было опубликовано *Guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care, 1998* [33]. Авторы этого руководства крайне осторожно подошли к вопросу длительного профилактического применения аспирина у больных ЗПА:

«Пациенты с перемежающейся хромотой, имеющие дополнительные факторы высокого кардиоваскулярного риска должны получать аспирин в том случае, если это предписано для ведения больных с соответствующим фактором риска» (уровень доказательности D, то есть, минимальный уровень доказательности из 4-х уровней, принятых в английской серии руководств под эгидой *North of England evidence based guideline development project*).

«Не имеется достаточно свидетельств, для того, чтобы рекомендовать профилактическое применение аспирина у больных с перемежающейся хромотой в отсутствии дополнительных кардиоваскулярных факторов риска» (уровень доказательности А — максимально высокий уровень доказательности).

Свою точку зрения авторы мотивировали следующим образом. В имеющихся исследованиях положительный эффект аспирина у больных с перемежающейся хромотой имел незначительную выраженность и по большей части не подтверждался статистически. Анализ 23-х исследований у боль-

Рис. 1
Усредненные показатели распространенности ЗПА по отдельным возрастным группам [5, 15, 17, 18].

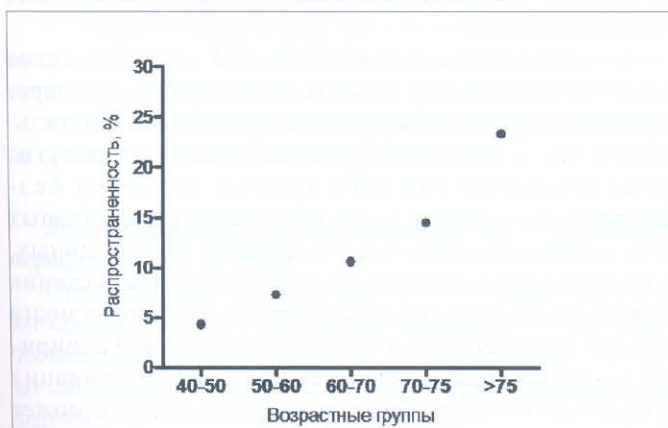
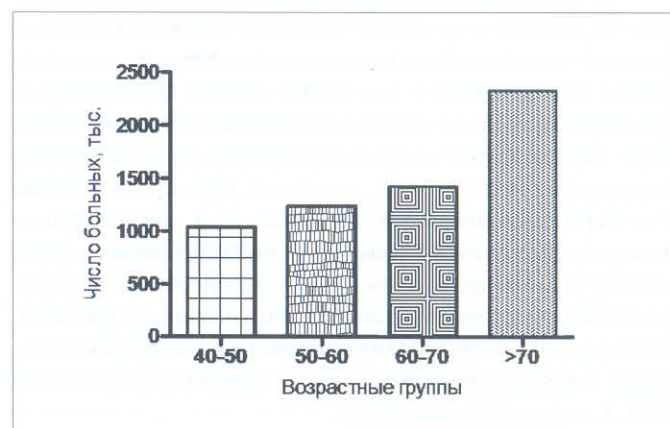


Рис. 2
Примерное число больных ЗПА в РФ по возрастным группам



ных ЗПА показывает, что применение аспирина практически не влияет на риск развития инфаркта миокарда, инсульта, а также на риск смерти от любых кардиоваскулярных причин (рис. 3). В целом, величина снижения риска, свидетельствующая о преимуществах терапии аспирином, составляет 1,3% (от -0,1% до 2,7%), и не является статистически значимой [34, 35].

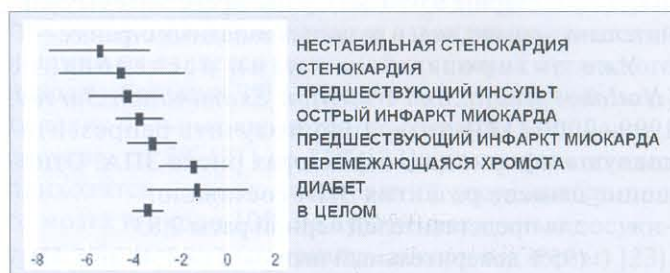
Интересно отметить, что столь противоречивые рекомендации относительно применения аспирина авторы двух британских руководств сформулировали, опираясь практически на одни и те же исследования *Antiplatelet Trialists Collaboration*. Не выявив существенного снижения смертности от кардиоваскулярных причин эта группа исследователей показала, что аспирин снижает риск ретромбоза у больных ЗПА, перенесших ангиопластику или протезирование сосудов.

Следующее по времени появления руководство по терапии ЗПА — *Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) on the management of peripheral arterial disease*, представляет собой документ, подготовленный совместно специалистами нескольких стран. Подходя к решению вопроса о применении антикоагулянтов у больных ЗПА эксперты TASC также опирались на данные *Antiplatelet Trialists Collaboration*.

Ко времени публикации TASC *Antiplatelet Trialists Collaboration* проанализировало уже 189 рандомизированных клинических исследований, посвященных вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний с общим числом участников более 100 000. Применение в этих исследованиях антиагрегантов позволило на 25% снизить риск нефатальных инфарктов миокарда и инсульта в сочетании с риском смерти от любых кардиоваскулярных причин. В поле зрения анализа, проводимого *Antiplatelet Trialists Collaboration*, также вошло 28 исследований, в которые были включены около 4 000 больных ЗПА. Среди таких больных преимущества терапии антикоагулянтами оказались статистически недостоверными [36]. С другой стороны данные такого крупного исследования как *The Physicians' Health Study* [37] показали, что длительное (3 года) применение низких доз аспирина на 54% (по сравнению с плацебо) снижает риск проведения хирургических вмешательств на периферических артериях, то есть аспирин выступает в качестве препарата для первичной и возможно вторичной профилактики ЗПА. Более точно охарактеризовать роль аспирина для профилактики ЗПА, опираясь только на данные *The Physicians' Health Study* невозможно, так как в данном исследовании (первичная профилактика острого инфаркта миокарда) не были предусмотрены процедуры выявления у участников бессимптомных форм ЗПА. Тем не менее, аспирин был включен в число рекомендаций TASC для больных с перемежающейся хромотой (TASC/рекомендация №28).

Рис. 3

Различия в риске (%) развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта в сочетании с риском смерти от любых кардиоваскулярных причин у больных получающих и не получающих терапию аспирином



Эксперты TASC в качестве альтернативы аспирину рассмотрели два других антиагреганта — тиклопидин и клопидогрель. В качестве доказательной базы для применения этих препаратов у больных ЗПА эксперты указали на результаты исследований STIMS (тиклопидин) [38] и CAPRIE (клопидогрель) [39]. Несмотря на то, что данные исследования CAPRIE свидетельствуют о существенных преимуществах клопидогреля по сравнению с аспирином, авторы TASC не зафиксировали это положение в рекомендациях, ограничиваясь указанием на необходимость проведения дополнительных исследований [40] и учета экономических аспектов терапии антикоагулянтами. В целом, в своих рекомендациях по терапии антиагрегантами авторы TASC называют:

- аспирин (низкие дозы) для всех больных, независимо от наличия или отсутствия симптомов или
- «другие одобренные антиагреганты».

Руководство, подготовленное AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS в 2000 г. [41] называет три альтернативных средства для терапии ЗПА из числа антиагрегантов: аспирин, клопидогрель и тиклопидин. При этом авторы подчеркивают, что клопидогрель более эффективен, чем другие указанные препараты.

В итоговом документе Седьмой конференции по антитромботической и тромболитической терапии (2004 г.) [42] антиагреганты рассматриваются как обязательный компонент длительной терапии у лиц с хронической ишемией нижних конечностей. Рекомендации предусматривают использование таких препаратов, как:

- Аспирин в дозе от 75 до 325 мг у пациентов с клиническими признаками коронарных или цереброваскулярных заболеваний (уровень доказательности 1A — высокий уровень доказательности; рекомендация данного уровня является безоговорочно применимой у большинства больных в большинстве клинических случаев). Для больных, у которых нет клинических проявлений поражения коронарных сосудов или сосудов головного мозга авторы рекомендаций относят применение аспирина к уровню доказательности 1C+ (Рекомендация с промежуточным уровнем доказательности может

не выполняться в том случае, когда имеются более убедительные рекомендации).

- **Тиклопидин.** Разработчики руководства считают что более предпочтительно использовать не тиклопидин, а клопидогрель (уровень доказательности 1C+).

- **Клопидогрель.** Авторы считают, что применение этого препарата более эффективно, чем отсутствие терапии антиагрегантами (уровень доказательности 1C+), однако предполагают, что лучше использовать аспирин, а не клопидогрель (уровень доказательности 2A — рекомендация с промежуточным уровнем доказательности, с учетом клинических обстоятельств или социальных особенностей пациента альтернативные рекомендации могут оказаться более приемлемыми). Авторы подчеркивают, что отдавая предпочтение аспирину они исходили из более низкой стоимости последнего, что позволяет получить клинический эффект с меньшими затратами.

- **Цилостазол.** По мнению авторов показан больным с перемежающейся хромотой, не отвечающим на стандартную консервативную терапию и имеющим противопоказания к хирургическому лечению (уровень доказательности 2A).

- **Пентоксифиллин.** Разработчики выступают против использования данного препарата (уровень доказательности 1B — строгие противопоказания, применимые для большинства пациентов).

- **Простогландины.** Разработчики считают, что у больных с хронической ишемией простогландины не должны применяться (уровень доказательности 2B — малоубедительная рекомендация, при определенных обстоятельствах вполне приемлемо использование альтернативного решения).

Разработчики нового канадского руководства по терапии ЗПА (2005 г.) [43] дают следующие рекомендации по применению ангиагрегантов:

- Аспирин рекомендуется больным как имеющим клинические признаки коронарных и сердечно-сосудистых заболеваний, так и при отсутствии таких заболеваний.

- Применение клопидогреля имеет тот же уровень доказательности, что и назначение аспирина (1A — высший уровень доказательности).

- Тиклопидин менее предпочтителен по сравнению с аспирином и клопидогрелем (уровень доказательности 1B).

- Не рекомендуется назначение пентоксифиллина (уровень доказательности 2B).

Доказательная база фармакотерапии заболеваний периферических артерий

Среди большого числа препаратов, эффективность которых у больных ЗПА была оценена в ходе клинических исследований (табл. 1), антиагреганты занимают одно из центральных мест по своему значению для фармакотерапии данного заболевания.

С точки зрения фармакологии в группе антиагрегантов можно выделять: аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы IIb/IIIa рецепторов, производные тиенопиридина и ингибиторы фосфодиэстеразы (см. схему на рис. 4). Препараты всех этих групп изучались для оценки их эффективности для терапии ЗПА [44].

Аспирин — первый по времени антиагрегант, который стали применять для вторичной профилактики у больных ЗПА. Вероятно, толчком к этому послужили результаты *The Physicians' Health Study* [45]. В этом исследовании принимали участие практически здоровые американские врачи-добровольцы. За 6 лет исследования среди 11 037 врачей, получавших аспирин (375 мг через сутки), число случаев развития инфаркта миокарда было на 44% меньше, чем у 11 034 врачей, получавших плацебо. Последующие исследования подтвердили данные, полученные в ходе *Physicians' Health Study*. Однако эффективность аспирина у здоровых добровольцев в ходе *Physicians' Health Study* не означает автоматически эффективность этого препарата для профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных с высокой степенью риска, каковыми являются пациенты ЗПА. Даже в отношении применения аспирина в качестве средства первичной профилактики до последнего времени возникали возражения. Сторонники дифференцированного подхода считают, что в большинстве исследований аспирина не учитывалось возможное влияние препарата на течение сочетанных заболеваний. Кроме того, сам факт снижения риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, в том числе и инфаркта миокарда, не означает снижения общей смертности среди лиц, получавших профилактическое лечение. В результате 9 декабря 2003 г. комитет FDA 11 голосами против 3-х отклонил ходатайство компании Bayer включить в показания к применению аспирина (75–325 мг) *первичную профилактику* у здоровых острого инфаркта миокарда. До этого аналогичное ходатайство было отклонено FDA в 1997 г. (FDA поддерживает назначение аспирина только у больных с различными формами стенокардии).

Использование аспирина для терапии больных ЗПА также не поддерживается FDA [46, 58], которая установила ЗПА в качестве показания только для клопидогреля и пентоксифиллина. Вместе с тем, целый ряд медицинских организаций, в том числе и в США, включая *American College of Chest Physicians*, поддерживает назначение аспирина больным ЗПА [47].

Ясность в вопросе о применении аспирина при ЗПА внесли данные отчетов *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, содержащие мета-анализ 287 исследований в ходе которых у 135 000 больных сравнивалась эффективность терапии антиагрегантами по сравнению с плацебо и еще у 77 000 оценивались различные режимы терапии антиагрегантами [48]. Оказалось,

что пациенты с различными заболеваниями и состояниями по-разному отвечают на терапию аспирином и другими антиагрегантами.

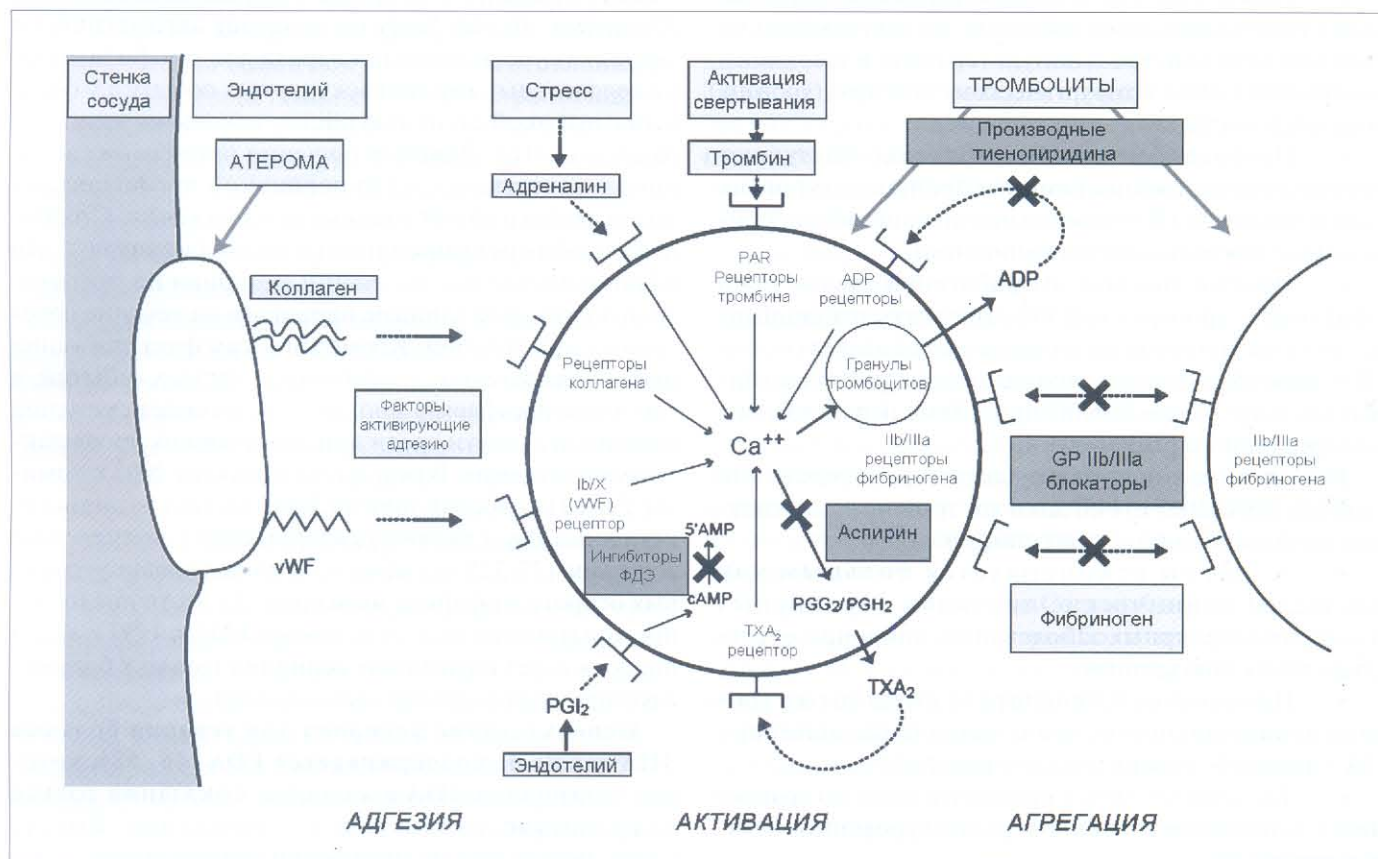
При анализе в 2002 году 192-х исследований риск развития любых нежелательных кардиоваскулярных событий у пациентов, получавших терапию антикоагулянтами, оказался равным 10,7% по сравнению с 13,2% в группе плацебо. Таким образом, в лечебной группе было отмечено снижение риска на $22 \pm 2\%$ ($p < 0,0001$). Индивидуальный анализ 42-х исследований с участием 9214 больных ЗПА выявил среднее снижение риска любых нежелательных кардиоваскулярных событий на уровне 23% [48]. В предшествующем анализе, проведенном [49] *Antithrombotic Trialists' Collaboration* на основании 33 исследований у 4939 больных аналогичный показатель составлял всего 8% и был, таким образом, существенно ниже

среднего для всех антикоагулянтов. Существенные различия между данными двух последовательных отчетов, подготовленных *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, объясняются тем, что в первый мета-анализ вошли только данные по применению аспирина у больных ЗПА. Во второй отчет наряду с исследованиями эффективности аспирина были включены исследования клопидогреля и ингибитора тромбоксансинтетазы — пикотамида (2304 больных) [50], что и обеспечило увеличение показателей эффективности терапии антиагрегантами в целом.

Подводя итог сказанному, можно констатировать, что эффективность аспирина у больных ЗПА существенно ниже, чем при других заболеваниях с высоким риском нежелательных кардиоваскулярных событий. Кроме того, эффективность аспирина при ангиопластике на фоне ЗПА значительно ниже,

Рис. 4

Механизм действия лекарственных средств, влияющих на агрегацию тромбоцитов



Примечание: Адгезия тромбоцитов на поверхность сосудов происходит путем образования связей с протеинами (коллаген, фактор фон Виллебранда) при участии целого ряда тромбоцитарных стимуляторов (адреналин, тромбин, аденозиндифосфат, тромбоксан A_2), которые вызывают мобилизацию ионов Ca^{++} (последний выступает в роли центрального медиатора активации тромбоцитов). Аспирин ингибирует синтез тромбоксана A_2 благодаря необратимому ацетилированию циклооксигеназы-1. Производные тиенопиридина (клопидогрель, тиклопидин) необратимо блокируют рецепторы АДФ, в то время как ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa блокируют финальное звено активации агрегации тромбоцитов и препятствуют образованию связи между GP IIb/IIIa рецепторами и фибриногеном (посредством этой связи осуществляется агрегация тромбоцитов). Ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамола) увеличивают внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата, таким образом снижая способность тромбоцитов к агрегации.

АДП — аденозина дифосфат; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; GP — гликопротеин; PGG₂ — простогландин G₂; PAR — рецептор, активируемый протеазой; PGH₂ — простагландин H₂; PGI₂ — простаглицлин; TxA₂ — тромбоксан A₂; vWF — фактор фон Виллебранда; ФДЭ — фосфодиэстераза.

чем у больных, получавших только медикаментозное лечение [48]. Сказанное делает актуальным использование для лечения ЗПА альтернативных антиагрегантов.

Клопидогрель — препарат, который широко применяется для терапии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, вторичной профилактики Q-инфаркта и ишемического инсульта. В отличие от аспирина, клопидогрель в последние несколько лет был объектом ряда крупных клинических исследований (табл. 2), подтвер-

дивших высокую эффективность (по сравнению с тиклопидином и аспирином) и безопасность (в сравнении с аспирином) этого препарата.

Наиболее существенные данные об эффективности клопидогреля у больных ЗПА были получены в ходе исследования CAPRIE [39]. В это исследование (средняя продолжительность 1,9 года) было включено более 19 тыс. больных, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющие симптомы ЗПА (число

Табл. 1

Основные рандомизированные клинические исследования лекарственных средств для терапии больных с симптоматическим течением ЗПА

Исследование	N	Доза	Продолжительность, нед.	Δ ACD, % (плацебо)	Δ ACD, % (препарат)	P
ЦИЛОСТАЗОЛ:						
Money <i>et al.</i> , 1998 [61]	239	200 мг/сут.	16	13	47	<0,001
Dawson <i>et al.</i> , 1998 [62]	81	200 мг/сут.	12	10	63	<0,01
ПЕНТОКСИФИЛЛИН:						
Lindgarde <i>et al.</i> , 1989 [63]	150–128	1,2 г/сут.	24	29	50	0,09
Porter <i>et al.</i> , 1989 [64]		1,2 г/сут.	24	38	56	0,19
Dawson <i>et al.</i> 2000 [65]		1,2 г/сут.	6	—	0%*	0,83
Hood SC <i>et al.</i> , 1996 [66]		различные	различные	—	30%*	<0,05
НАФИДРОФУРИЛ:						
Moody <i>et al.</i> , 7 1984 [67]	180	633 мг	24	25	31	0,045
Kriessmann & Neiss, 6 1988 [68]	136	633 мг	12	35	78	<0,05
Adhoue <i>et al.</i> , 5 1990 [69]	118	600 мг	24	46	93	<0,05
Trübestein <i>et al.</i> , 8 1994 [70]	104	600 мг	12	40	55	NS
Adhoue <i>et al.</i> , 4 1986 [71]	94	633 мг	24	28	60	<0,001
БУФЛОМЕДИЛ:						
Trübestein 1984 9 [72]	113	600 мг	14	43	97	<0,01
Diamantopoulos <i>et al.</i> , 10 1989 [73]	34	600 мг	24	9	68	0,011
ТИКЛОПИДИН:						
Balsano <i>et al.</i> , 17 1989 [74]	151	500 мг/сут.	21 мес.	38	71	<0,01
ВЕРАПАМИЛ:						
Bagger <i>et al.</i> , 23 1997 [75]	44	120–480 мг	2	-2	49	<0,001
ДЕКСТРАН:						
Ernst <i>et al.</i> , 24 1990 [76]	20	500 мл	6	0	39	<0,001
ГЕКСОПАЛ:						
Kiff, 31 1988 [77]	80	4 г/сут.	12	87	50	NS
ЦИННАРИЗИН:						
Barber <i>et al.</i> , 29 1980 [78]	45	225 мг	16	11	142	—
Donald, 30 1979 [79]	40	225 мг	12	34	113	NS
Staessen, 28 1977 [80]	26	200 мг	16	30	75	<0,05
ПРОПИОНИЛ-L-КАРНИТИН:						
Brevetti <i>et al.</i> , 32 1995 [81]	245–485	1-3 г/сут.	24	46	73	<0,05 <0,05
Brevetti <i>et al.</i> , 33 1996 [82]		2 г/сут.	52	50	64	
БЕРАПРОСТ:						
Lievre <i>et al.</i> , 34 1996 [83]	83	120 г/сут.	12	41	91	NS
ПРОСТОГЛАНДИН E1:						
Diehm <i>et al.</i> , 35 1997 [84]	213	60 мг/сут.	8	60	101	<0,05 <0,01
Belch <i>et al.</i> , 36 1997 [85]	80	3 дозы	8	-14	53	

Примечание: Δ ACD % — изменение дистанции, которую может пройти больной до и после лечения.

* — увеличение максимальной дистанции по сравнению с группой плацебо в %.

последних среди участников исследования составило 6 452 больных). В целом исследование показало, что по сравнению с аспирином клопидогрель снижает величину комбинированного риска (ишемический инсульт, инфаркт миокарда и смерть от любых кардиоваскулярных причин) на

8,7% ($p=0,043$). Частота исключения из исследования из-за нежелательных эффектов исследуемых препаратов в обеих группах оказалась одинаковой (11,94% — клопидогрель vs. 11,92% — аспирин). Преимущество клопидогреля над аспирином в подгруппе больных ЗПА оказалось еще более значительным: у таких больных

Табл. 2

Основные рандомизированные клинические исследования лекарственных средств для терапии больных с симптоматическим течением ЗПА

Исследование/ заболевание	Препараты	Доза, мг	Число больных	Продолжи- тельность лечения	Результаты
CAPRIE [39] Атеросклероз, недавний инфаркт миокарда инсульт или симптоматические ЗПА	Клопидогрель vs. Аспирин	75 375	19 185	1,9 года	По сравнению с аспирином клопидогрель снижает величину комбинированного риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смерти от кардиоваскулярных причин на 8,7% ($p = 0,043$) при более благоприятном профиле безопасности
CLASSICS [86] Острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий	Клопидогрель vs. Тиклопидин (в обоих случаях на фоне приема аспирина).	75 250	1020	28 сут.	Частота серьезных событий (смерть, инфаркт миокарда) оказалась сопоставимой во всех исследуемых группах: - 1,2% - при приеме клопидогреля с нагрузочной дозой 300 мг; - 1,5% - при приеме клопидогреля в дозе 75 мг; - 0,9% - при терапии тиклопидином. Частота нежелательных лекарственных реакций (кровотечения, тромбоцитопения, нейтропения, досрочное исключение из исследования вследствие нежелательных явлений) в группе клопидогреля оказалась существенно ниже, чем при применении тиклопидина (4,6% vs. 9,1%; $p = 0,005$).
CREDO [87] Острый коронарный синдром, коронарная ангиопластика	Клопидогрель vs. Плацебо (на фоне приема аспирина).	300/75	2116	28 дней и 12 мес.	Долговременная терапия клопидогрелем приводила к существенному – 26,9% относительному снижению комбинированного риска смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта ($p = 0,02$; абсолютное снижение риска - 3%). Применение нагрузочных доз клопидогреля уменьшало на 18,5% комбинированный риск смерти, инфаркта миокарда и urgentной реваскуляризации в течение 28 сут ($p = 0,23$).
CURE [88] Острый коронарный синдром	Клопидогрель vs. Плацебо (на фоне приема аспирина).	75	12 562	12 мес.	Смертность от любых кардиоваскулярных причин в сочетании с частотой развития нефатального инфаркта миокарда или инсульта у больных, получавших клопидогрель, составила 9,3%, по сравнению с 11,4% в группе плацебо (относительный риск 0,80; $p < 0,001$). Крупные кровотечения чаще наблюдались при приеме клопидогреля, чем при использовании плацебо (3,7% vs. 2,7%; относительный риск 1,38%; $p = 0,001$), но по частоте развития угрожающих жизни кровотечений, исследуемые группы не отличались (2,1% vs. 1,8%; $p = 0,13$)
PCI-CURE [89] Острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий.	Клопидогрель vs. Плацебо (на фоне приема аспирина).	300/75	2658	8 мес.	Длительная терапия клопидогрелем у больных после проведения стентирования привела к снижению риска смерти от любых кардиоваскулярных причин или инфаркта миокарда на 31% ($p = 0,002$)
TOPPS [90] ИБС, состояние после стентирования коронарных артерий	Тиклопидин vs. Клопидогрель	500/250 300/75	1014	30 дней	В качестве конечной точки применялся комбинированный показатель: смерть от кардиоваскулярных причин, инфаркт миокарда с зубцом Q, тромбоз стента. У пациентов, получавших тиклопидин в течение 30 дней этой точки достигли 4,6%, по сравнению с 3,85% в группе пациентов, получавших клопидогрель ($p = 0,551$). При этом среди больных, получавших тиклопидин, доля больных с непереносимостью препарата достигала 3,64%, в группе клопидогреля аналогичный показатель составил 1,62%.

в группе клопидогреля отмечалось относительное снижение риска на 23,8% (95% интервал от 8,9% до 36%). Важно отметить, что в то время как у аспирина эффективность снижалась при его применении у больных, перенесших ангиопластику и/или трансплантацию сосудов, эффективность клопидогреля у лиц с ангиохирургическими вмешательствами по поводу ЗПА не изменялась.

Опираясь на данные исследования CAPRIE, в 1997 году FDA одобрило применение клопидогреля в качестве средства вторичной профилактики у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями, включая ЗПА.

На сегодняшний день, среди антиагрегантов, клопидогрель представляется наиболее эффективным средством вторичной профилактики тромбозов, это касается как ЗПА, так и целого ряда других сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от аспирина и тиклопидина его применение при ЗПА поддерживается FDA [58].

Тиклопидин (тиклид, паналдин) является производным тиенопиридина. Механизм антиагрегантного действия клопидогреля и тиклопидина, по-видимому, одинаков, однако выраженность этого действия больше у клопидогреля. В исследовании TOPPS [90] эффективность тиклопидина у больных острым коронарным синдромом оказалась несколько ниже, чем у клопидогреля. В другом исследовании (CLASSICS [86]) препараты показали себя примерно одинаково (см. табл. 2), однако по сравнению с клопидогрелем тиклопидин чаще вызывает нежелательные лекарственные реакции, что ограничивает его применение. Так у 2,3% больных, принимавших тиклопидин развивалась тромбоцитопения или нейтропения [51], также при использовании данного препарата регистрировались случаи тромбоцитопенической пурпуры (1 случай на 2000-4000 больных) [52].

Тем не менее, в исследованиях у больных с перемежающейся хромотой этот препарат доказал свою способность снижать выраженность симптомов [74] и уменьшать риск развития критической ишемии, требующей хирургического лечения [53]. Однако при длительном приеме этого препарата необходим постоянный контроль за гематологическими показателями.

Пентоксифиллин — препарат группы ингибиторов фосфодиэстеразы, был одобрен FDA для терапии перемежающейся хромоты еще в 1984 г. На сегодняшний день для пентоксифиллина это единственное показание.

Имеются 4 рандомизированных исследования этого препарата у больных ЗПА (см. табл. 1). Увеличение максимальной дистанции ходьбы после лечения пентоксифиллином наблюдалось лишь в 3-х из этих исследований, причем статистически достоверным этот прирост оказался лишь в одном из исследований. В этих исследованиях также не было зафиксировано улучшение функционального статуса больных по оценкам опросников.

Мета-анализ исследований пентоксифиллина показал, что применение этого препарата способно увеличить максимальную дистанцию ходьбы у больных с перемежающейся хромотой лишь на 44 метра по сравнению с исходной [54], другой мета-анализ и 2 систематических обзора также показали, что пентоксифиллин оказывает крайне незначительное влияние на величину максимальной дистанции ходьбы [55-57]. Таким образом, несмотря на одобрения FDA, целый ряд современных руководств не включают пентоксифиллин в число лекарственных средств для терапии ЗПА.

Выводы

ЗПА представляют собой существенную медико-социальную проблему. По нашим оценкам, распространенность ЗПА в РФ достигает примерно 6 млн., из числа которых лишь 15-20% имеют выраженные клинические проявления, благодаря чему попадают в поле зрения специалистов. Высокая распространенность курения и других факторов риска, наряду с отсутствием специализированной системы помощи на ранних этапах заболевания (до развития критической ишемии) делают проблему терапии ЗПА в нашей стране особенно острой.

Отечественные специалисты не имеют в своем распоряжении современного руководства по терапии ЗПА, построенного на принципах доказательной медицины. В тоже время, как показал наш обзор, некоторые зарубежные руководства по данной теме содержат устаревшие данные и, в частности, переоценивают роль аспирина для вторичной профилактики нежелательных ишемических событий (прогрессирование заболевания, ишемический инсульт, инфаркт миокарда) у больных ЗПА.

Анализ проведенных клинических исследований показывает, что наиболее перспективным антиагрегантом для вторичной профилактики у больных ЗПА на сегодняшний день является клопидогрель, который и должен заменить устаревшие и малоэффективные препараты (такие как пентоксифиллин и вазопротекторы), активно применяемые в нашей стране у больных ЗПА [58-60].

Литература

1. Hiatt W., Hoag S., Hamman R. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. *Circulation* 1995; 91: 1472-1479.
2. Schroll M., Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60 year-old men and women. *J Chronic Dis* 1981; 34: 261-9.
3. Fowkes F.G., Housley E., Riemersma R.A., Macintyre C.C., Cawood E.H., Prescott R.J. et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischaemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331-40.
4. Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) on the management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19(Suppl A): S1-S244.
5. Fowler B., Jamrozik K., Norman P., Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Pub Health* 2002; 26: 219-224.
6. Rose G.A. The diagnosis of ischemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull WHO* 1962; 27: 645-658.
7. Richard J.L., Ducimetiere P., Elgrishi I. et al. Depistage par questionnaire de l'insuffisance coronarienne et de la claudication intermitte. *Rev Epidemiol Med Soc Sante Publique* 1972; 10: 735-755.
8. Leng G.C., Fwkes F.G.R. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1101-1109.
9. Smith W.C.S., Woodward M., Tunstall-Pedoe H. Intermittent claudication in Scotland. In: Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London: Springer-Verlag, 1991: 1109-1115.
10. Stoffers HEJH, Kaiser V., Knotterus J.A. Prevalence in general practice. In: Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London: Springer-Verlag, 1991: 1109-1115.
11. Reunanen A., Takkinen H., Aronmaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand* 1982; 211: 249-256.
12. Hughson W.G., Mann J.L., Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br med J* 1978; 1: 1379-1381.
13. Fowkes F.G.R., Housley E., Cawood E.H. et al. Edinburgh Arter Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral artery disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 11: 218-229.
14. Gupta A. Epidemiology. Canadian Cardiovascular Society 2005 Peripheral Arterial Disease Consensus Document. Documents of 2005 CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY CONSENSUS CONFERENCE, 6-14.
15. Meijer W., Hoes A., Rutgers D. et al. Peripheral arterial disease in the elderly. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-192.
16. Stoffers H., Rinkens P., Kester A. et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognised peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 282-290.
17. Selvin E., Erlinger T.P. Prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. Results from the national Health and Nutrition Examination Survey, 199-2000. *Circulation* 2004; 110: 738-743.
18. Hooi J.D., Stoffers H., Kester et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: The Limburg Peripheral Arterial Occlusive Disease Study (PAOD). *Scand J prim Health Care* 1998; 16: 177-182.
19. Newman A.B., Arnold A.M., Naydeck B.L. et al. "Successful Aging". Effect of subclinical cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2315-2322.
20. Zheng Z., Sharrett A., Chambless L.E. et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke, and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131: 115-125.
21. Widmer L.K., Biland L. Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention. *Int Angiol* 1985; 4: 289-294.
22. Bloor K. Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Ann R Coll Surg Engl* 1961; 28: 36-52.
23. Dormandy J., Mahir M., Asady G., Balsano F., De Leeuw P., Blomberg P. et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 50-57.
24. Bainton D., Sweetnam P., Baker I., Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J* 1994; 72: 128-132.
25. Leng G.C., Fowkes F.G.R., Lee A.J. et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1440-1444.
26. Criqui M., Langer R., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-386.
27. Dormandy J.A., Heeck L., Vig S. The fate of patients with critical leg ischaemia. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 142-147.
28. Bothig S., Metelitsa V.I., Barth W., Aleksandrov A.A., Schneider I., Ostrovskaya T.P. et al. Prevalence of ischaemic heart disease, arterial hypertension and intermittent claudication, and distribution of risk factors among middle-aged men in Moscow and Berlin. *Cor Vasa* 1976; 18: 104-18.
29. <http://medi.ru/doc/071131.htm> Рабочая группа экспертов под председательством академика РАМН, проф. Покровского А.В. Российский консенсус. Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей.
30. Российский статистический ежегодник. 2004. Москва, 2004: с. 83.
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Drug Therapy for Peripheral Vascular Disease. SIGN Publication #27; July 1998: 30 p. <http://show.cee.hw.ac.uk/sign/home.htm>
32. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy II: maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 159-68.
33. Eccles M., Freemantle N., Mason J. and the North of England Aspirin Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998; 316: 1303-1309.
34. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet treatment. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
35. Moher M., Lancaster T. Who needs antiplatelet therapy? *Br J Gen Pract* 1996; 46: 367-70.
36. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 320-331.
37. Goldhaber S.Z., Manson J.E., Stampfer M.J., LaMotte F., Rosner B., Buring J.E. et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the physicians' health study. *Lancet* 1992; 340: 143-145.
38. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J., Boberg M., Eriksson I., Lindgarde F. et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicenter Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-308.
39. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
40. Davie A.P., Love M.P. CAPRIE trial. *Lancet*. 1997; 349(9048): 355.
41. GUIDELINES FOR ANTITHROMBOTIC THERAPY (Fourth Edition). SUMMARY OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS RECOMMENDATIONS 2000. Ed. JACK HIRSH, M.D. BC Decker Inc, 2001; Hamilton, London: 8. 54-55
42. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R., Lip G.Y., Tangelder M., Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(3): Suppl: 609S-26S.
43. Canadian Cardiovascular Society 2005 Peripheral Arterial Disease Consensus Document. Documents of 2005 CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY CONSENSUS CONFERENCE, 6-14.
44. Tran H., Anand S.S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2004 Oct 20; 292(15): 1867-74.
45. *New Engl Med J*, 1989; 321: 129-135.
46. Food and Drug Administration. Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use: final rule for professional labeling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. *Fed Regist* 1998; 63(205): 56802-56819.
47. Sachdev G.P., Ohlrogge K.D., Johnson C.L. Review of the Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: outpatient management for adults. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1505-1514.
48. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Antithrombotic Trialists' Collaboration patients myocardial infarction, and stroke in high risk of antiplatelet therapy for prevention of death, Collaborative meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
49. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
50. Balsano F., Violi F. ADEP Group. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1993; 87: 1563-1569.
51. Hankey G.J., Sudlow C.L., Dunbabin D.W. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001246.
52. Bennett C.L., Weinberg P.D., Rozenberg-Ben-Dror K., Yarnold P.R., Kwaan H.C., Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-4.
53. Bergqvist D., Almgren B., Dickinson J.P. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicenter Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 69-76.
54. Girolami B., Bernardi E., Prins M.H. et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45.
55. Hood S.C., Moher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996; 155: 1053-1059.
56. Ernst E. Pentoxifylline for intermittent claudication: a critical review. *Angiology* 1994; 45: 339-45.
57. Radack K., Wyderski R.J. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med* 1990; 113: 135-146.
58. www.fda.gov
59. <http://medi.ru/doc/071131.htm>
60. www.shwarzfarma.com
61. Money S.R., Herd J.A., Isaacsohn J.L., Davidson M., Cutler B., Heckman J. et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-275.

62. Dawson D.L., Cutler B.S., Meissner M.H., Strandness D.E. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. *Circulation* 1998;98:678-686.
63. Lindgarde F., Jelnes R., Bjorkman H., Adielson G., Kjellstrom T., Palmquist I. et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. *Circulation* 1989;80:1549-1556.
64. Spence J.D., Arnold J.M.O., Munoz C.E., Viswanatha A., Huff M., Deroose G. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with cilazapril does not improve blood flow, walking time, or plasma lipids in patients with intermittent claudication. *J Vasc Med Biol* 1993;4:23-28.
65. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109:523-530.
66. Hood S.C., Moher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996;155:1053-1059.
67. Moody AP, Al-Khaffaf H.S., Leher P., Harris P.L., Charlesworth D. An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with Naftidrofuryl. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 23:Suppl 3:S44-S47.
68. Kriessmann A., Neiss A. Demonstration of the clinical effectiveness of naftidrofuryl in intermittent claudication. *VASA* 1988;24:27-32.
69. Adhoute G., Andreassian B., Boecalon H., Cloarec M., di Maria G., Lefebvre O. et al. Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16: Suppl 3:S75-S80.
70. Triebestein G., Bohme H., Heidrich H., Kliken N., Muller-Weifel H., Unkel B. et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1994;35:11:701-708.
71. Adhoute G., Bacourt F., Barral M., Cardon J.M., Chevalier J.M., Cuny A. et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease: results of a six month controlled multicenter study using Naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology* March 1986;37:3:160-169.
72. Triebestein G., Balzer K., Bisler H. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicentre study. *Angiology* 1984;35:500-505.
73. Diamantopoulos E., Grammoustianos G.S., Stavreas N.P. Controlled trial of Buflomedil in diabetic peripheral occlusive disease. *International Symposium on Ischemic Disease and the Microcirculation*. Frankfurt, Zuckschwerdt 1989;80-84.
74. Balsano F., Coccheri S., Libretti A., Nenci G.G., Catalano M., Fortunato G. et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: A 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989;114:84-91.
75. Bagger J.P., Helligsoe P., Randsbaek F. Effect of verapamil in intermittent claudication. *Circulation* 1997;95:411-414.
76. Ernst E., Kollar L., Matrai A. A double-blind trial of Dextran-haemodilution versus placebo in claudicants. *J Int Med* 1990;227:19-24.
77. Kiff R.S., Quick C.R.G. Does inositol nicotinate (Hexopal) influence intermittent claudication? a controlled trial. *Br J Clin Pract* 1988;42:4:141-145.
78. Barber J.H., Reuter C.A., Jageneau A.H.M., Loots W. Intermittent claudication: a controlled study in parallel time of the short-term and long-term effects of cinnarizine. *Pharmatherapeutica* 1980;2:6:400-407.
79. Donald J.F. A multicentre general practice study of Cinnarizine in the treatment of peripheral vascular disease. *J Int Med Res* 1979;7:502-506.
80. Staessen A.J. Treatment of peripheral circulatory disturbances with Cinnarizine: a multi-centre, double-blind, placebo-controlled evaluation. *Proc R Soc Med* 1977;70:Suppl 8:S17-S20.
81. Brevetti G., Perna S., Sabba C., Martone V.D., Condorelli M. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1411-1416.
82. Brevetti G., Diehm C., Lambert D. European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-1624.
83. Lievre M., Azoulay S., Lion L., Mornd S., Girre J.P., Boissel J.P. A dose-effect study of beraprost sodium in intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:788-793.
84. Diehm C., Balzer K., Bisler H., Bulling B., Camci M., Creutzig A. et al. Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J Vasc Surg* 1997;25:537-544.
85. Belch J.J.F., Bell P.R.F., Creissen D. et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997;95:2298-2302.
86. Urban P., Gershlick A.H., Rupprecht H.-J., Bertrand M.E. Efficacy of ticlopidine and clopidogrel on the rate of cardiac events after stent implantation: evidence from CLASSICS. *Circulation* 1999;100: Suppl 1:1-379.
87. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III, Fry E.T.A., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
88. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
89. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K., Malmberg K., Rupprecht H.J., Zhao F., Chrolavicius S., Copland I., Fox K.A.A. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
90. Berger P.B. Results of the Ticlid or Plavix Post-Stents (TOPPS) trial: do they justify the switch from ticlopidine to clopidogrel after coronary stent placement? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:83-87.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ
(зав. кафедрой — член-корреспондент РАМН, профессор Ю.Б. Белоусов)

117997, Москва, ул. Островитянова, 1

107066, Москва, ул. Ново-Басманная, 26
тел. 261-23-08, 261-65-10
факс: 261-23-08

В связи с растущим вниманием специалистов различных уровней в изучении фармакокинетики - дисциплине, позволяющей выбирать не только эффективный и безопасный, но и экономически выгодный путь терапии, на нашей кафедре подготовлен цикл тематического усовершенствования на тему: **«Организация и проведение фармакокинетических исследований»**.

Форма обучения очно-заочная.

Учебный план цикла:

- Основные параметры фармакокинетики
- Основные типы фармакокинетических исследований
- Математическое моделирование фармакокинетических процессов
- Фармакокинетические исследования при изучении новых препаратов (I-я фаза клинических исследований)
- Проведение терапевтического лекарственного мониторинга
- Проведение исследований биоэквивалентности воспроизводимых лекарственных препаратов
- Знакомство с компьютерными фармакокинетическими программами
- Оценка минимальной стоимости
- Планирование фармакокинетических исследований
- Представление результатов фармакокинетических исследований и их применение в здравоохранении

К преподаванию привлечены сотрудники кафедры, а также ведущие специалисты в этой области. По окончании обучения будет выдано свидетельство Российского государственного медицинского университета.

Занятия проводятся по адресу: 107066, Москва, ул. Ново-Басманная, 26, корпус 4, Кафедра клинической фармакологии. Проезд: ст. метро «Бауманская», троллейбус 25, 45, остановка «Площадь Разгуляй».

Контактный телефон/ факс: (095) 261-23-08, 261-25-90

*Зав. кафедрой
клинической фармакологии РГМУ,
член-корр. РАМН*

проф. Ю.Б. Белоусов



ТАВАНИК®

(левофлоксацин)

www.tavanic.ru

главное — победа, а не участие

1
Таваник®
Удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов.



sanofi aventis

Главное — здоровье

107045, Москва, Последний пер., д. 23, стр. 3 – Тел.: (095) 721 14 00 – Факс: (095) 721 14 11
101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1 – Тел.: (095) 926 57 03/11/24/35 – Факс: (095) 926 57 10/34



ДИРОТОН®

Ингибитор АПФ III поколения лизиноприл 2,5, 5, 10 и 20 мг
В упаковке 14 или 28 таблеток

ВВ! Не метаболизируется в печени

ВВ! Не проникает в жировую ткань

ВВ! Продолжительность
действия 24-30 часов

ВВ! Фармакоэкономические
преимущества
при использовании



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

**Препарат выбора
для лечения гипертонии
и сердечной недостаточности**

Рег. удостоверение П № 011426/01 МЗ и СР РФ от 12.07.2004



ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.

Основано в 1907 году

Представительство «Гедеон Рихтер» А.О. в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (095) 363-39-50. Факс: (095) 363-39-49
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru