

Линезолид – первый препарат нового класса антибактериальных средств оксазолидинонов

О.В. Ефременкова, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Линезолид – первый представитель нового класса синтетических антибактериальных средств оксазолидинонов. Спектр антимикробной активности включает грамположительные микроорганизмы, в том числе мультирезистентные штаммы. Уникальный механизм действия обуславливает отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками. Препарат представлен в пероральной и парентеральной лекарственных формах, обладает оптимальным фармакокинетическим профилем. Отличается хорошей переносимостью и безопасностью, сравнимой с традиционными антибиотиками. Линезолид зарегистрирован в РФ в 2001 г. В настоящее время показания к назначению линезолида включают нозокомиальные и внебольничные пневмонии, осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамположительными бактериями, а также ванкомицин-резистентные инфекции.

Поиск новых антибактериальных средств в последние несколько десятилетий сосредоточен в основном на препаратах, активных против грамположительных микроорганизмов (табл. 1) [1].

Это связано, во-первых, с высокой частотой встречаемости грамположительных инфекций и увеличением удельного веса грамположительных патогенов в этиологии госпитальных инфекций и, во-вторых, с постоянным ростом резистентности среди как госпитальных, так и амбулаторных штаммов, к наиболее проблемным из которых относятся: 1) метициллин-резистентные стафилококки, выделяемые не только при госпитальных, но и при амбулаторных инфекциях; 2) штаммы стафилококков со сниженной чувствительностью к гликопептидам; 3) пенициллин-резистентные пневмококки; 4) энтерококки (как *Enterococcus faecalis*, так и *Enterococcus faecium*), резистентные к ванкомицину и

другим гликопептидам, как причина, прежде всего, госпитальных инфекций.

Химическая структура

Оксазолидиноны представляют собой новый класс синтетических антимикробных средств. Открыты E.I. du Pont de Nemours et al. в 1987 г. В настоящее время класс представлен несколькими препаратами, находящимися на разных стадиях изучения (табл. 2) [2].

Для клинических испытаний из двух ранних соединений линезолида и эперзолида, показавших приемлемую безопасность при доклиническом изучении, был выбран линезолид [3].

Линезолид и стал первым препаратом класса, одобренным FDA в 2000 г., позднее – в Европе и зарегистрированным в РФ под торговым названием Зивокс (Zyvox, производитель – Pharmacia).

Новые антибиотики для лечения грамположительных инфекций

Таблица 1

Препарат	Класс	Антибактериальный спектр
Даптомицин	Липопептиды	Грам+, включая MRSA, MRSE и PRP
Гатифлоксацин	Фторхинолоны	Грам+ и грам-, включая PRP и VRE
Левифлоксацин	Фторхинолоны	Грам+ и грам-, включая PRP, VISA и VRE, но исключая MRSA и MRSE
Линезолид	Оксазолидиноны	Грам+, включая MRSA, MRSE, PRP, VISA и VRE
Моксифлоксацин	Фторхинолоны	Грам+ и грам-, включая PRP и VRE
Квинпристин/дальфопристин	Стрептограмин	Грам+, включая MRSA, MRSE, PRP и VISA, но исключая VRE
Телитромицин	Кетолиды	Грам+, включая MRSA, MRSE, PRP, VISA и VRE

Примечание:

MRSA – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

MRSE – метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазо-негативные стафилококки.

PRP – пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae*.

VISA – *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину.

VRE – ванкомицин-резистентные энтерококки.

Таблица 2

Оксазолидиноны

Препарат	Производитель	Статус
DuP-721	DuPont	Клинически не изучался
DuP-105	DuPont	Клинически не изучался
Eperezolid	Pharmacia & Upjohn	Не изучался после фазы I КИ*
Linezolid	Pharmacia & Upjohn	Зарегистрирован
PNU-177553	Pharmacia & Upjohn	Будущий кандидат
VRC-3808	Versicor	Будущий кандидат
RWJ-334181 или 337813	RW Johnson PRI	Будущий кандидат
AZD2563	AstraZeneca	Будущий кандидат

Примечание: * - клинические исследования.

Антимикробная активность

Механизм действия

Механизм антимикробного действия линезолида связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других антибиотиков, действующих на белковый синтез, линезолид воздействует на ранних этапах трансляции путем необратимого связывания с 30S- и 50S-субъединицей рибосом, в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи [4]. Этот уникальный механизм действия препятствует развитию перекрестной резистентности с такими антибиотиками, как макролиды, аминогликозиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол и стрептограмины.

Спектр in vitro

Как и большинство антибактериальных препаратов, ингибирующих белковый синтез, оксазолидиноны являются бактериостатиками [5, 6]. Бактерицидная активность отмечена для *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и некоторых штаммов стрептококков, включая *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* [6].

Добавление аминогликозидов не потенцирует бактериостатическую активность линезолида [5].

Грамположительные микроорганизмы

Активность *in vitro* линезолида в отношении грамположительных микроорганизмов представлена в табл. 3 [5, 7-11].

Стафилококки

Активность линезолида против стафилококков сравнима с ванкомицином. МПК₉₀ составляет как для метициллин-чувствительных, так и метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* 1-4 мкг/мл во всех исследованиях [2, 5-7, 12-13]. Также высокая активность отмечена в отношении коагулазонегативных стафилококков (КоНС), включая метициллин-резистентные штаммы (МПК₉₀ 0,25-4 мкг/мл). Линезолид сохраняет активность и в отношении VISA и гликопептид-резистентных коагулазонегативных стафилококков (МПК₉₀ до 4 мкг/мл) [13-15].

Стрептококки

Для всех штаммов стрептококков МПК₉₀ не превышает 4 мкг/мл, особенно активен препарат против *S. pneumoniae*, в том числе пенициллин-резистентных штаммов (МПК₉₀ 0,25-2 мкг/л) [5, 6, 10, 14]. Лине-

Таблица 3

Активность линезолида *in vitro* против грамположительных аэробных патогенов

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл	Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-2
MS	1-4	ER	2
MR	1-4	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,5-2
<i>Staphylococcus spp.</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	
MS	0,5-2	VS	1-4
MR	1-2	VR	1-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	
PS	0,5	VS	2
PI/R	0,5-1	VR	2-4
ER	1-2		

Примечание:

MS — метициллин-чувствительный.

PS- пенициллин-чувствительный.

PI— с промежуточной чувствительностью к пенициллину.

ER — эритромицин-резистентный.

VS — ванкомицин-чувствительный.

Таблица 4

 Активность линезолида *in vitro* против грамотрицательных аэробных патогенов

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл	Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>Haemophilus influenzae</i>	4-16	Enterobacteriaceae	≥32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4-8	<i>Pseudomonas</i> spp.	≥32
<i>Bordetella pertussis</i>	4	<i>Acinetobacter</i> spp.	≥32
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	16	<i>Helicobacter pylori</i>	≥32
		<i>Legionella</i> spp.	4-16

Таблица 5

 Активность линезолида *in vitro* против анаэробных патогенов

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл	Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>Bacteroides fragilis</i>	4	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2
<i>Clostridium difficile</i>	2	<i>Propionibacterium acnes</i>	0,5
<i>C. perfringens</i>	2	<i>Prevotella</i> spp.	2-4
<i>Fusobacterium</i> spp.	8		

золид также активен против пневмококков, резистентных к цефтриаксону, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину и хлорамфениколу. Линезолид одинаково активен как против эритромицин-чувствительных, так и резистентных стрептококков.

Энтерококки

Особый интерес представляет активность линезолида против энтерококков (*E. faecalis*, *E. faecium*), МПК₉₀ для которых, включая ванкомицин-резистентные штаммы, составляет 0,5-4 мкг/мл [13-15].

Другие грамположительные микроорганизмы

Препарат демонстрирует потенциальную активность против большинства штаммов *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp. и *Rhodococcus equi*, МПК₉₀ для которых не превышает 4 мкг/мл [5, 6].

Грамотрицательные микроорганизмы

Линезолид менее активен против грамотрицательных бактерий (табл. 4) [6, 8, 16].

Так, МПК₉₀ для *M. catarrhalis* составляет 4-8, *H. influenzae* — 4-6, *Legionella* spp. — 8-16 и *N. gonorrhoeae* — 16 мкг/мл. Линезолид активен против *Pasteurella* spp. (включая *P. multocida* — МПК₉₀ 2 мкг/мл) и *Flavobacterium meningosepticum* — 4 мкг/мл.

Линезолид неактивен (МПК>64 мкг/мл) против Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

Анаэробные микроорганизмы

Активность линезолида против анаэробных бактерий была исследована на ограниченном количестве штаммов. Препарат более активен против грамположительных, чем грамотрицательных анаэробных микроорганизмов (табл. 5) [5, 8].

Другие микроорганизмы

Линезолид активен против *Mycobacterium tuberculosis* и *M. avium* [6], что может служить предпосылкой для его применения во фтизиатрии.

Действие на факторы вирулентности

Исследования *in vitro* показали, что линезолид в субингибирующих концентрациях угнетает выработку некоторых факторов вирулентности и *S. pyogenes*. Концентрации линезолида в 0,5-0,25 МПК ингибируют синтез α-гемолизина, β-гемолизина и коагулазы *S. aureus* и снижает продукцию стрептолизина О и ДНА-азы *S. pyogenes*. Чувствительность к фагоцитозу также возросла при применении 0,5 МПК линезолида [17].

Критерии чувствительности бактерий к линезолиду

Чувствительность к линезолиду определяется МПК ≤4 мкг/мл, резистентность — МПК ≥16 мкг/мл [17].

Резистентность

Резистентность к линезолиду *in vitro* развивается очень медленно. Механизм развития резистентности связан с модификацией рибосомальной мишени действия, что реализуется в мутациях гена 23S rRNA [18]. Развитие резистентности не отмечено при экспозиции линезолида в концентрациях 2, 4 и 8 МПК. Частота спонтанных мутаций метициллин-чувствительного *S. aureus*, MRSA и *S. epidermidis* не превысила 1·10⁻⁶ [6, 12].

Резистентность к линезолиду среди клинических изолятов описана двумя штаммами *E. faecium* (МПК возросла с 2 до ≥16 мкг/мл) после длительной парентеральной терапии (4 и 6 нед.). Риск развития резистентности к линезолиду связывают с длительным лечением, отсутствием дренирования очага инфекции и наличием неудаленных инородных тел [17].

Активность *in vivo*

Линезолид был сравним по эффективности с ванкомицином в отношении метициллин-чувствительных *S. aureus*, MRSA и метициллин-резистентных КоНС на моделях мышей с интраперитонеальной инфекцией. В отношении *S. pyogenes* и пневмококков активность линезолида была сопоставима с таковой клиндамицина и амоксицилина. Линезолид

был также высоко активен против пенициллин- и цефаллоспорин-резистентных пневмококков и *S. pyogenes* [21]. Показана эффективность линезолида, сравнимая с ванкомицином, на животных моделях эндокардита, вызванного метициллин-чувствительными *S. aureus*, MRSA и VRE [19]. Представлена активность линезолида в отношении *S. aureus* у мышей с инфекцией мягких тканей [22]. При остром среднем отите линезолид показал хорошую пенетрацию в жидкость среднего уха, где его концентрации составили 81% от сывороточных и вызывали эрадикацию амоксициллин- и эритромицин-резистентных пневмококков у шиншил [22]. На модели экспериментального менингита у кроликов линезолид показал хорошее проникновение ($38 \pm 4\%$) в менингеальные оболочки, снижал число пневмококков в цереброспинальной жидкости, но уступал в эффективности цефтриаксону в отношении пенициллин-чувствительных пневмококков. В отношении же пенициллин-резистентных штаммов бактерицидная активность линезолида значительно превосходила стандартную терапию (цефтриаксон+ванкомицин) [21]. Линезолид был эффективен при аминогликозид- и ванкомицин-резистентных энтерококковых инфекциях на моделях мышей с нейтропенией [19]. Линезолид уменьшал число *M. tuberculosis* в легких и селезенке мышей, однако уступал в активности изониазиду [20].

Фармакокинетический профиль

Линезолид обладает хорошим фармакокинетическим профилем (табл. 6) [1, 2, 17, 19, 23, 24, 25].

После перорального приема линезолид быстро и полно абсорбируется, прием пищи снижает C_{max} на 23%, не изменяя площади под кривой «концентрация – время» [24]. Равновесные сывороточные концентрации, как пиковые, так и конечные, при исследуемых режимах превышают уровни МПК для важнейших грамположительных микроорганизмов.

Изучение тканевой фармакокинетики линезолида при курсовом применении в дозе 600 мг дважды в сутки показало, что препарат в высокой степени накапливается в бронхолегочном эпителии (концентрации 15,5 и 64,3 мкг/мл в сыворотке и жидкости, выстилающей эпителий соответственно через 4 ч после введения). Концентрации линезолида в альвеолярных клетках не превышали 2,2 мкг/мл [26]. Минимальные концентрации линезолида в цереброспинальной жидкости у пациентов с менингитами составили 1,46 – 7,0 мкг/мл (через 12 ч после введения), показатель «цереброспинальная жидкость/плазма» для минимальных концентраций в среднем достигал 1,6 (1,2 – 2,3) в течение, по меньшей мере, 6 дней применения, т.е. на фоне уменьшения воспалительных явлений и тенденции к нормализации проницаемости гематоэнцефалического барьера [28]. Линезолид очень хорошо проникает в кожу, мягкие ткани, легкие, сердце, кишечник, печень, мочу, почки и

Таблица 6

Фармакокинетика линезолида

Параметр	Значение	
Биодоступность, %	100	
Объем распределения, л	40-50	
Связь с белками, %	31	
T_{max} , ч	1-2	
C , мкг/мл	<i>max</i>	<i>min</i>
400 мг р/о*	11,1	3,1
600 мг р/о	21	6,2
600 мг в/в	15,1	3,7
AUC, мкг·ч/мл	73-178	
$T_{1/2}$, ч		
р/о	5,5	
в/в	4,5	
Экскреция, %		
печень	70	
почки	30	
Клиренс, общий	100-200 мл/мин	
почечный	30-50 мл/мин	
внепочечный	70-150 мл/мин	
Коррекция дозирования		
печеночная недостаточность	Нет	
почечная недостаточность	Нет	
пожилые	Нет	
Диализ		
гемодиализ	200 мг дополнительно после диализа	
перитонеальный диализ	Нет данных	

Примечание:

*- через 1-2 ч после приема при курсовом применении (каждые 12 ч).

ЦНС. Хорошая пенетрация отмечена в синовиальную жидкость, кости, желчный пузырь и желчь. Нет данных о трансплацентарном переходе, проникновении в молоко и накоплении в плоде.

Линезолид метаболизируется в печени путем окисления с образованием двух неактивных метаболитов. В крови линезолид находится преимущественно в неизмененном виде (90%), 30% препарата элиминируется с мочой также в неизменном виде.

Поскольку линезолид элиминируется как почечным, так и внепочечным путем, коррекции режима дозирования у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Отмечено наличие **постантибиотического эффекта**, длительность которого зависит от возбудителя и составляет для *S. pneumoniae* и *S. aureus* 3–4 ч и для *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus* – 0,8 ч [13].

Фармакокинетическим предиктором эффективности лечения линезолидом в исследованиях на животных моделях выявлено время превышения МПК, наилучшая эффективность отмечена при превышении МПК $\geq 45\%$ интервала дозирования [1]. При использовании рекомендуемого режима дозирования по 600 мг каждые 12 ч концентрации препарата, превышающие МПК 4 мкг/мл, сохраняются более 75% интервала дозирования и превышают МПК 2 мкг/мл в течение всего 12-часового интервала.

Дозы

На основе фармакокинетических данных и уровней МПК *in vitro* для важнейших грамположительных патогенов рекомендован следующий режим дозирования: 600 мг (перорально или внутривенно) каждые 12 ч. Пре-

парат может вводиться в режиме **ступенчатой терапии** с начальным назначением парентеральной лекарственной формы и последующим переводом на пероральную форму после улучшения состояния пациента (как правило, на 3–5-й день).

При лечении неосложненных инфекций кожи и мягких тканей рекомендуемая доза линезолида составляет 400 мг каждые 12 ч.

У детей в связи с меньшим $T_{1/2}$ (3–4 ч) доза не превышает 10 мг/кг каждые 12 ч.

Клинические исследования

Крупномасштабные клинические исследования линезолида фазы III проведены при лечении инфекций кожи и мягких тканей, а также амбулаторной и госпитальной пневмоний (табл. 7) [24, 27, 29–33].

Инфекции кожи и мягких тканей

Наиболее крупное мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности линезолида по сравнению с оксациллином/диклоксациллином в режиме ступенчатой терапии проведено у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей [32]. Основными выделяемыми патогенами были *S. aureus* и *S. pyogenes*. Клиническая эффективность оказалась сходной в обеих группах и составила 88,6 и 85,8% соответственно в группе линезолида и контрольной группе. Бактериологическая эффективность также не различалась (88 и 86% соответственно линезолида и препаратов сравнения). Переносимость терапии в обеих группах хорошая.

Два других исследования фазы III сравнивали эффективность перорального линезолида с пероральным кларитромицином и флуклоксациллином у пациентов

Таблица 7

Клиническая эффективность линезолида в рандомизированных исследованиях фазы III

Инфекция	Лечение	Клиническая эффективность	
		линезолид	препарат сравнения
MRSA-инфекция	Линезолид 1200 мг в/в+р/о Ванкомицин 2 г в/в	97/103 (94%)	96/110 (87%)
VRE-инфекция	Линезолид 1200 мг Линезолид 400 мг	39/48 (81%)	29/37 (78%)
Пневмония амбулаторная у госпитализированных пациентов амбулаторная госпитальная	Линезолид 1200 мг в/в Цефтриаксон 2 г/цефподоксим 400 мг р/о	247/272 (90,8%)	225/254 (88,6%)
	Линезолид 1200 мг р/о Цефподоксим 400 мг р/о	180/201 (89,6%)	187/206 (90,8%)
	Линезолид 1200 мг в/в± азтреонам Ванкомицин 2 г в/в± азтреонам	71/107 (66,4%)	62/91 (68%)
Инфекция кожи и мягких тканей неосложненная осложненная осложненная	Линезолид 800 мг р/о Кларитромицин 500 мг р/о	113/124 (91%)	114/123 (92,7%)
	Линезолид 1200 мг р/о Флуклоксациллин 1000 мг р/о	94,4%	85,3%
	Линезолид 1200 мг в/в+р/о Оксациллин 8 г в/в/диклоксациллин 2 г р/о	264/298 (88,6%)	259/302 (85,8%)

Таблица 8

Бактериологическая эффективность линезолида в сравнении с ванкомицином у пациентов с госпитальной пневмонией

Патоген	Линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч	Ванкомицин 1 г в/в каждые 12 ч
<i>S. aureus</i>	25/41 (61%)	15/23 (65%)
<i>MRSA</i>	15/23 (65%)	7/9 (78%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/9 (100%)	9/9 (100%)

с неосложненными и осложненными ИКМК [27, 29]. При сравнении линезолида и флуоксациллина у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей клиническая эффективность составила 94 и 85% и бактериологическая - 93 и 89% соответственно для линезолида и препарата сравнения. Сравнение линезолида с кларитромицином у пациентов с неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей показало сходную эффективность (91 и 92,7% в группе линезолида и кларитромицина соответственно). Бактериологическая эффективность линезолида составила 98%.

Амбулаторные пневмонии

Эффективность линезолида при лечении амбулаторных пневмоний наблюдалась в двух сравнительных открытых исследованиях фазы III: у госпитализированных и амбулаторных пациентов [30, 31]. У госпитализированных пациентов линезолид сравнивался с цефтриаксоном/цефподоксимом в режиме ступенчатой терапии, у амбулаторных пациентов - с цефподоксимом при пероральном приеме обоих препаратов.

Клиническая и бактериологическая эффективность линезолида составила 90 и 89% в сравнении с 88 и 90% в группе цефалоспоринов.

Линезолид был более эффективен, чем цефалоспорины в подгруппах госпитализированных пациентов с амбулаторными пневмониями, осложненными пневмококковой бактериемией (93% в сравнении с 69,6%).

Госпитальные пневмонии

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании линезолид сравнивали с ванкомицином при лечении нозокомиальной пневмонии [33]. В обеих группах изначально добавлялся азтреонам до уточнения этиологии инфекции, больные с грамот-

рицательной монокультурой из исследования исключались. Клиническая эффективность составила 66,4% в группе линезолида и 68,1% в группе ванкомицина, бактериологическая - 67,9 и 71,8% соответственно, что достоверно не различалось. Бактериологическая эффективность при стафилококковой этиологии не зависела от метициллин-чувствительности (табл. 8).

MRSA-инфекции

В одном рандомизированном мультицентровом открытом исследовании фазы III было проведено сравнение эффективности линезолида и ванкомицина при лечении инфекций, вызванных метициллин-резистентными стафилококками, в том числе MRSA [24].

В исследование включались госпитализированные пациенты с бактериемией, инфекциями кожи и мягких тканей, мочевыми инфекциями, эндокардитом правых отделов сердца или пневмонией, вызванными метициллин-резистентными стафилококками. К критериям исключения относился эндокардит левых отделов сердца, инфекции ЦНС и остеомиелит.

Клиническая эффективность среди пациентов, леченных линезолидом и окончивших исследование в полном соответствии с протоколом, оказалась выше и составила 97/103(94%) в сравнении с 96/110 (87%) в группе ванкомицина. Бактериологическая эффективность оказалась сопоставимой: 71,9 и 72,6% соответственно. Клиническая и бактериологическая эффективность при различных нозологических формах оказалась сходной.

VRE-инфекции

Эффективность линезолида при разных режимах дозирования при инфекциях кожи и мягких тканей и мочевых инфекциях, вызванных VRE у госпитализиро-

Таблица 9

Эффективность* линезолида при VRE-инфекции

Инфекция	Эффективность линезолида при введении каждые 12 ч	
	600 мг (n = 79)	200 мг (n = 66)
Все	39/58 (67%)	24/46 (52%)
Все+бактериemia	10/17 (59%)	4/14 (29%)
Бактериemia с неуточненным очагом	5/10 (50%)	2/7 (29%)
Кожа и мягкие ткани	9/13 (69%)	5/5 (100%)
Мочевая	12/19 (63%)	12/20 (60%)
Пневмония	2/3 (67%)	0/1
Другие (абсцесс печени, панкреатит, катетер-ассоциированная инфекция)	11/13 (85%)	5/13 (39%)

Примечание.

* Анализ всех пациентов, включенных в исследование.

ванных больных, было исследовано в мультицентровом, рандомизированном двойном «слепом» исследовании (табл. 9) [2, 27].

Клиническая эффективность среди больных, завершивших исследование, по протоколу составила 81% при лечении линезолидом в дозе 1200 мг/сут и 78% при использовании дозы 400 мг/сут, бактериологическая эффективность — 88 и 62,2% соответственно.

Эффективность линезолида в отношении VRE была также изучена в ряде небольших сравнительных исследований у пациентов с онкопатологией, пересадкой костного мозга, интраабдоминальными инфекциями [27]. Клиническая эффективность линезолида составляла от 75,6 до 87,6%, бактериологическая — от 72,7 до 90,8%.

Применение линезолида при энтерококковых эндокардитах ограничено бактериостатическим действием в отношении возбудителя.

Переносимость и безопасность

Линезолид показывает хорошую переносимость как при пероральном, так и при внутривенном применении. Наиболее часто отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, окрашивание языка), головная боль и кожная сыпь. Обычно эти проявления нетяжелые по интенсивности и недлительные. В клинических иссле-

дованиях были выявлены следующие нежелательные реакции (табл. 10) [24].

В клинических исследованиях фазы II/III частота нежелательных явлений практически не отличалась при применении линезолида и препаратов сравнения (табл. 11) [1].

Обратимая тромбоцитопения отмечена в среднем у 2,4% пациентов (0,3–10%), в большинстве случаев при применении линезолида более 2 нед. [24]. Это послужило появлению рекомендации еженедельного контроля количества тромбоцитов у пациентов с риском развития гематологических осложнений, включая предшествующую тромбоцитопению, совместный прием лекарственных средств, влияющих на количество или функцию тромбоцитов и прием линезолида более 2 нед.

Линезолид отнесен к категории С риска применения лекарственных средств у беременных и может назначаться только в клинических ситуациях, когда потенциальная польза превышает возможный риск.

Микробиологические нежелательные явления

Частота развития желудочно-кишечных осложнений при приеме линезолида, связанных с избыточным размножением *C. difficile*, была изучена у 2046 пациентов, включенных в 7 сравнительных исследований. В качестве препаратов сравнения использовались ванкомицин, кларитромицин, цефтриаксон, цефподоксим, ок-

Таблица 10

Нежелательные явления при применении линезолида, встречающиеся с частотой > 0,1%

Реакция	Частота встречаемости	
	1 - < 10%	0,1 - < 1%
Общие	Головная боль, кандидоз (преимущественно оральные и вагинальные)	Абдоминальная боль, озноб, слабость, лихорадка, боль в месте инъекции, флебиты/тромбофлебиды
Гематологические	Функциональные отклонения	Эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
Печеночные	Металлический привкус во рту	Головокружение, гипостезии, бессонница, парестезии
Неврологические	Диарея, тошнота, рвота	Нечеткость зрения, звон в ушах
Органы чувств		Гипертензия
Кардиоваскулярные		Запор, сухость языка, диспепсия, гастрит, глоссит, жажда, панкреатит, стоматит, изменение окраски языка
Желудочно-кишечные		Дерматиты, потливость, кожный зуд, сыпь
Кожные		Вульвовагиниты, полиурия
Мочеполовые	Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, мочевины, КФК, липазы, амилазы или глюкозы после еды. Снижение общего белка, альбумина, хлоридов или кальция. Повышение или снижение калия или бикарбоната	Повышение общего билирубина, креатинина, хлоридов или кальция. Снижение глюкозы после еды. Повышение или снижение хлоридов
Лабораторные отклонения		
Биохимия		
Гематология	Повышение нейтрофилов или эозинофилов. Снижение гемоглобина, гематокрита или эритроцитов. Повышение или снижение тромбоцитов или нейтрофилов	Повышение ретикулоцитов. Снижение нейтрофилов

Частота нежелательных явлений в клинических исследованиях II/III фазы

Нежелательное явление	Частота, %	
	линезолид (n = 2563)	препарат сравнения (n = 2001)
Диарея	8,3	6,3
Головная боль	6,5	5,5
Тошнота	6,2	4,6
Рвота	3,7	2,0
Бессонница	2,5	1,7
Запор	2,2	2,1
Сыпь	2,0	2,2
Головокружение	2,0	1,9
Лихорадка	1,6	2,0

сациллин и диклоксациллин (2001 пациент в группе сравнения). Частота указанного нежелательного явления составила 0,2 и 0,4% в группе линезолида и в контрольной группе соответственно [34].

Лекарственные взаимодействия

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы, поэтому может взаимодействовать с адренергическими средствами, такими как допамин, эпинефрин и серотонинергическими препаратами. При совместном приеме возможно повышение прессорного ответа на допаминергические, вазопрессорные или симпатомиметические препараты, что требует снижения дозы [24]. Пероральная суспензия линезолида содержит фенилаланин, поэтому следует избегать ее назначения пациентам с фенилкетонурией.

Информация о препарате содержит рекомендацию не назначать линезолид пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы А и В или принимавшим эти препараты последние 2 нед. Линезолид не рекомендуется назначать пациентам со следующими сопутствующими заболеваниями (1) или при сопутствующей терапии следующими препаратами (2), при отсутствии возможности тщательного наблюдения за больным с мониторингом артериального давления:

1) неконтролируемая гипертония, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, депрессия, шизоаффективные нарушения, эпилептический статус;

2) ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики (включая бронходилататоры), вазопрессоры, допаминергические, петидин и бусперон.

Показания к назначению

Линезолид (таблетки, препарат для внутривенного введения и суспензия для перорального приема) зарегистрирован для следующих показаний:

- ванкомицин-резистентная инфекция *E. faecium*;
- госпитальная пневмония, вызванная метициллин-чувствительным *S. aureus*;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, выз-

ванные *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, метициллин-чувствительным *S. aureus* и MRSA;

- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *S. pyogenes* и метициллин-чувствительным *S. aureus*;
- амбулаторная пневмония, вызванная пенициллин-чувствительными *S. pneumoniae* и метициллин-чувствительным *S. aureus*.

Ограничение показаний только чувствительными штаммами стафилококков и пневмококков связано с ограниченным числом пациентов с резистентными возбудителями, включенными в клинические исследования.

Заключение

Оксазолидиноны, представленные в настоящее время линезолидом, зарекомендовали себя перспективным классом и дополнили современный арсенал антимикробных средств. Уникальная мишень действия в рибосомальном цикле белкового синтеза обусловила отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков. Спектр действия включает основные грамположительные патогены, в том числе такие проблемные возбудители, как метициллин- и гликопептид-резистентные стафилококки, пенициллин- и макролид-резистентные пневмококки и гликопептид-резистентные энтерококки.

Линезолид обладает блестящим фармакокинетическим профилем. Препарат представлен как парентеральной, так и пероральной лекарственными формами и имеет 100% биодоступность.

Активность *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования доказали эффективность линезолида при инфекциях кожи и мягких тканей, госпитальной и внебольничной пневмонии (в комбинации с антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных микроорганизмов) и инфекциях, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками.

Возможность использования линезолида в режиме ступенчатой терапии со сменой начального паренте-

рального введения на пероральный прием обуславливает фармакоэкономические преимущества препарата как альтернативы ванкомицину.

Профиль безопасности линезолида не отличается от традиционных широко используемых антибиотиков.

Учитывая высокую активность линезолида в отношении проблемных патогенов, препарат не должен использоваться в качестве первого выбора у пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией и неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей из-за риска развития резистентности. Прежде всего, это препарат для тяжелых или осложненных инфекций, вызванных потенциально резистентными микроорганизмами.

Abstract

Linezolid is the first compound of a new class of synthetic antimicrobial agents, the oxazolidinones. The antibacterial spectrum of linezolid covers Gram-positive pathogens, including multi-drug resistant species. The unique mechanism of action avoids cross-resistance with other antibiotics. It is available for both oral and iv. administration and has very favourable pharmacokinetic profile. Linezolid is well tolerated and his safety profile has not been different from what is seen with other antibiotics. Linezolid is licensed in Russia at 2001. Linezolid is recently approved for use in community- and hospital-acquired pneumonia and complicated or uncomplicated skin and skin structure infections caused by Gram-positive pathogens, and vancomycin-resistant infections.

ЛИТЕРАТУРА

1. Norrby R. Linezolid - a review of the first oxazolidinone. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2(2): 93-302.
2. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358:1975-82.
3. Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multi-drug resistant Gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* 1996; 39:673-679.
4. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW et al. Mechanism of action of the oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2132-2136.
5. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766 two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:720-726.
6. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:839-845.
7. Jorgensen JH, McElmeel ML, Trippy CW. In vitro activities of the oxazolidinones U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:465-467.
8. Goldstein EJC, Citron DM, Meieriam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1469-1474.
9. Wise R, Andrews JM, Boswell FJ et al. The in-vitro activity of linezolid and tentative breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:721-728.
10. Mason EO, Jr., Lamberth LB, Kaplan SL. In vitro activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin-resistant and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1039-1040.
11. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS et al. In vitro activities of new oxazolidinones antimicrobial agents against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1745-1747.
12. Kaatz GW, Seo SM. In vitro activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:799-801.
13. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T et al. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:721-724.
14. Noskin GA, Siddiqui F, Sosor V et al. In vitro activities of linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2059-2062.
15. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinopristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1062-1066.
16. Schblin T, Wennersten CB, Ferraro MJ et al. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobial in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1520-1523.
17. Marchese A, Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl. 4): 66-74.
18. Murray RW, Schaadt RD, Zurenko GE. Ribosomes from an oxazolidinone-resistant mutant confer resistance to eperezolid in a *Staphylococcus aureus* cell-free transcription-translation assay. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 947-950.
19. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59(4):815-827.
20. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA et al. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1189-1191.
21. Ford CW, Hamel JC, Wilson DM et al. In vivo activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1508-1613.
22. Pelton SI, Figueroa M, Albut R et al. Efficacy of linezolid in experimental otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 654-657.
23. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs* 2000; 59: 7-16.
24. Bouza E, Munoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl. 4): 75-82.
25. Herndershof PE, Jungbluth GL, Cammarata SK et al. Pharmacokinetics of linezolid in patients with liver disease. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(Suppl. A):55. Abstract.
26. Conte JE Jr, Golden JA, Kipps JE et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. The 40th ICAAC. Toronto, Canada 2000. Abstract No. 659.
27. Molinari M, Mangano R, Gough M et al. Linezolid in the treatment of streptococcal skin and soft tissue infections: combined results from three Phase III trials. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):64. Abstract.
28. Regazzi M.B. et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-937.
29. Duvall S, Bruss J, Todd W et al. Linezolid in the treatment of staphylococcal skin and soft tissue infections: combined results from three Phase III trials. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):64. Abstract.
30. Cammarata SK, San Pedro GS, Timm JA et al. Comparison of linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in the treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia: European results. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):136. Abstract.
31. Cammarata SK, Standford H, Todd WM et al. Linezolid eradicates common pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):136. Abstract.
32. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408-3413.
33. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant T et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-412.
34. Cammarata SK, Le V, Oliphant TH et al. Incidence of *Clostridium difficile* related complications during clinical trials of linezolid, an oxazolidinone. The 40th ICAAC. Toronto, Canada 2000. Abstract 2132.

Мониторинг клинического исследования

И.С. Фирсов, О.И. Мохов
г. Москва

*Мониторинг (monitoring) — процесс контроля за ходом клинического исследования, призванный гарантировать, то что оно проводится, документируется и информация о нем передается в соответствующие инстанции согласно Протоколу, правилам GCP, стандартным операционным процедурам и требованиям официальных инстанций. Лицо, назначенное спонсором исследования и отвечающее за мониторинг исследования, называется **монитором**. Монитор является основным связующим звеном между спонсором и исследователем.*

Проведение клинического исследования - сложный процесс, подразумевающий помимо участия пациента - субъекта исследования, и взаимодействие других сторон: спонсора, исследователя, контрактно-исследовательских организаций и курьерских служб. Как организовать их взаимодействие, провести исследование в соответствии с существующими правилами, точно и в срок? По-видимому, необходимы координация и контроль за процессом выполнения принятых решений. Вот таким ответственным лицом и является монитор исследования.

Обязанности монитора по контролю за проведением клинического исследования описываются в правилах GCP, должностных инструкциях, стандартных операционных процедурах и в Плане Мониторинга, который составляется по каждому проекту отдельно. Спонсор определяет, кто будет мониторировать исследование (сотрудник спонсора, контрактно-исследовательская организация (Contract Research Organization, CRO) или независимый монитор). Число мониторов также определяется спонсором, но если мониторинг проекта поручается контрактно-исследовательской организации, то, естественно, менеджер CRO определяет, кто будет заниматься конкретным проектом. В любом случае должно быть обеспечено тщательное и своевременное мониторингирование всех исследовательских центров. Число мониторов, необходимое для мониторингирования проекта, зависит от сложности исследования, числа и расположения центров, числа испытуемых. Мониторы должны иметь соответствующую подготовку для адекватного мониторингирования исследования.

Как следует из определения, данного в правилах GCP, - монитор является основным связующим звеном между спонсором и исследователем. В реальной жизни, особенно в России, деятельность монитора не ограничивается только контактами со спонсором и исследователем. Ему необходимо контактировать фактически со всеми участниками исследования и часто выступать в качестве менеджера проекта. И хотя монитор практически никогда не видит субъектов исследования (за исключением особых случаев, например при обучении исследователя методики введения препарата), именно контроль за соблюдением прав и защита благополучия пациентов, принимающих участие в исследовании, являются задачей номер один для монитора исследования.

В соответствии с последовательным развитием любого клинического проекта в работе монитора также

можно выделить несколько основных этапов работы: до начала клинической части исследования, в ходе исследования и после завершения клинической части исследования.

Быть или не быть... или немного о процедуре принятия решения о проведении исследования. Знакомый вопрос. И именно на него отвечает монитор при запросе о возможности проведения исследования в стране. Сразу же оговоримся, процедуры принятия подобного решения отличаются в различных фармацевтических компаниях и контрактно-исследовательских организациях. В зависимости от этого вовлекается различный персонал спонсора или CRO. Окончательное решение зависит от многих факторов и принимается высшим менеджментом спонсора / CRO, но, как правило, именно монитор проводит предварительную оценку Протокола исследования и потенциальных исследовательских подразделений (центров) на предмет возможности выполнения исследования. При изучении Протокола обращается внимание на следующие вопросы.

- **Исследуемая популяция.** Какую категорию пациентов предполагается исследовать, нозологическая форма заболевания, критерии включения и исключения, число пациентов и планируемые темпы включения пациентов в исследования (темпы набора пациентов). Большим преимуществом России для размещения здесь проектов как раз и является большая популяция пациентов с различными нозологическими формами, поэтому в большинстве случаев на эти вопросы легко дать утвердительный ответ. Да, такие пациенты есть в достаточном количестве для выполнения исследования, но иногда, вследствие отсутствия официальной статистики или отличий в методах обследования пациентов (например, отсутствие микробиологического подтверждения какой-либо патологии) вопрос требует более детального изучения или даже служит ограничением для размещения проекта в стране.

- Этические аспекты проведения исследования. Именно монитор при изучении только что полученного Протокола проводит его предварительную «этическую экспертизу»: как соотносятся предлагаемые методы лечения и обследований с общепринятыми этическими нормами и существующей медицинской практикой. Конечно же, для того чтобы оценить последнее, ему необходима помощь специалиста в предлагаемой терапевтической области, который может одновременно являться и потенциальным исследователем. Какая терапия уже существует для данных пациентов? Насколько этично предлагать пациентам исследуемую схему терапии, методы обследования? Насколько они сопоставимы с существующими схемами лечения? Вот очень короткий перечень вопросов, на которые необходимо получить ответ.
- Предполагаемые специальные методы обследования, хранения и применения исследуемого препарата. Использование центральной лаборатории и соответственно временные сроки доставки биологических образцов, потенциальные проблемы с таможней.

Значительная часть работы монитора проходит за «кадром», еще до первого контакта (Initial Contact) с потенциальным исследователем(-ми), когда он должен оценить число подходящих клинических центров и квалифицированных исследователей, их желание участвовать в проекте, число потенциальных пациентов в каждом из центров, технические возможности центров: возможность проведения обследований предусмотренных Протоколом (от определения электролитов крови до выполнения компьютерной томографии), наличия надежной связи, специального оборудования (например, морозильной камеры на -80°C) и возможности своевременной доставки биологических образцов в центральную лабораторию, если предусмотрено ее использование.

После анализа Протокола исследования и при положительной оценке возможности его выполнения локальный офис принимает решение о предполагаемом числе центров и темпах набора пациентов. Заявка/подтверждение отправляется в штаб-квартиру спонсора/CRO. К сожалению, на этом этапе никто не может гарантировать, что исследование будет размещено в стране или тем более в вашем центре. Поэтому следует быть терпеливыми и снисходительными к звонкам из знакомых или малознакомых компаний с просьбой рассказать о своем центре и возможности проведения исследования X. Это значит, что Ваш центр пользуется хорошей репутацией, Вы известны в этой области медицины и рано или поздно какой-либо контакт получит плодотворное развитие в виде интересной, взаимовыгодной научной работы.

Выбор исследовательского центра. Штаб-квартира принимает решение о размещении исследования в стране. Назначается монитор исследования. Формируется заключительный список центров, определяется число пациентов, которое должно/может быть включено в каждом из центров. Если у компании не было предварительного опыта работы с определенным центром, то

проводится дополнительный Визит выбора центра (Site Selection Visit). Этот визит может проводиться и независимо от предыдущего опыта работы, для проверки и обсуждения требований конкретного Протокола и соблюдения стандартных операционных процедур (СОП) компании. Многие вопросы, уже обсуждаемые в ходе Первого контакта (Initial Contact), могут повторяться вновь, более подробно, кроме того, большее внимание уделяется вопросам GCP, локальным Этическим комитетам, исследовательской команде, техническим аспектам и логистике проведения исследования. Собираются документы и информация, необходимые для подачи материалов исследования в официальные инстанции. На этом этапе собираются научные биографии Главных исследователей (желательно и со-исследователей), точное название и адрес центра и его клинических баз, где предполагается проведение исследования. На основании результатов, полученных в ходе визита, принимается окончательное решение об участии центра в проекте. Готовится файл с материалами исследования, который передается в официальные инстанции для их экспертизы и получения одобрения на проведение исследования.

Инициация исследовательского центра. После получения одобрения исследования официальными инстанциями и Этическим комитетом, проведения стартового совещания (в организации и работе которого монитор исследования также принимает самое непосредственное участие) и передачи в центр всех необходимых для начала исследования материалов и документов проводится Визит инициации центра (Site Initiation Visit). Этот визит проводится с целью проверки того, что исследовательское подразделение располагает всем необходимым для начала исследования, а сами исследователи готовы к набору пациентов в соответствии с Протоколом. Время проведения - до включения первого пациента, максимально приближен к непосредственному началу исследования. В ходе встречи еще раз обсуждается Протокол исследования, его основные положения и наиболее сложные и ответственные процедуры, отдельно рассматриваются вопросы, которые до этого момента были неясными (например, вопросы, оставшиеся нерешенными после стартового совещания). Критерии включения и исключения пациентов, календарный план обследования, режим дозирования исследуемого препарата, критерии оценки эффективности - вопросы для обсуждения в ходе проведения данного визита.

Монитор должен проверить наличие и срок годности исследуемого препарата; бывают ситуации, когда к моменту начала исследования срок годности препарата составляет всего несколько месяцев. Желательно заранее решить этот вопрос — или получить подтверждение о продлении срока годности препарата или заказать и получить новую партию препарата. Условия хранения, процедуры приготовления и назначения препарата, режимы дозирования. Обсуждаются процедуры документирования обращения с исследуемым препаратом и процедуры рандомизации. От правильности выполнения рандомизации не только зависит, будут ли приняты к анализу данные конкретного пациента, но

даже один неправильно рандомизированный пациент может повлиять на все результаты, полученные в центре, а иногда и на анализ данных всего исследования.

Процедура получения Информированного согласия. Подчеркиваются важность и непереносимое условие того, что Информированное согласие должно быть получено у всех пациентов до начала любой процедуры, предусмотренной исследованием. Кроме того, всегда должны обсуждаться вопросы, связанные с контролем безопасности исследуемой терапии: процедуры наблюдения и сообщения о Нежелательных явлениях (НЯ), особенно все, что связано с регистрацией и сообщением о Серьезных нежелательных явлениях (СНЯ). Относительно СНЯ рекомендуется рассмотреть критерии СНЯ, выяснив, с какого момента исследования следует сообщать о СНЯ (например, с момента подписания пациентом информированного согласия (ИС) или с момента получения пациентом первой дозы исследуемого препарата), контактную информацию и временные рамки сообщения о СНЯ. Обращается внимание на уже известные побочные эффекты исследуемой терапии.

Обсуждаются вопросы, связанные с лабораторными методами исследования, начиная с банального забора крови с использованием предусмотренных лабораторных наборов, правил их маркировки, упаковки, интерпретации данных и процедуры документирования проведенного анализа полученных данных (другими словами, исследователь после получения лабораторных данных должен оценить их клиническую значимость и поставить дату и подпись на бланке анализа). Взаимодействие с курьерскими службами: контактная информация, правила заказа курьера, оформление сопроводительной документации. Центр должен располагать достаточным количеством лабораторных наборов не только для скрининга, но и для последующих визитов. Чтобы не возникла ситуация, когда пациент во время визита должен сдать анализ крови, согласно протоколу, а в лаборатории нет инструментов для взятия анализа или его транспортировки. В таких случаях ответственность лежит и на исследователе (не заказал/ не предусмотрел) и на мониторе (не проверил).

И для исследователя и для монитора крайне важно достичь до начала исследования взаимопонимания относительно требований, предъявляемых к первичной медицинской документации (source documents): какая информация должна содержаться в первичной медицинской документации, что к ней будет относиться (история болезни, амбулаторная карта, рентгеновские снимки, анкеты и т.д.), какие разделы Индивидуальной регистрационной карты (ИРК) могут рассматриваться в качестве первоисточника.

Монитор должен проверить Файл исследователя и убедиться, что все необходимые к данному моменту документы присутствуют. Понятно, что многие документы могут и должны заполняться уже в ходе исследования, но и в этом случае следует убедиться, что исследователь располагает соответствующими формами/ бланками для заполнения. Очень неудобно, и это не рекомендуется, заполнять документацию, связанную с исследованием, ретроспективно. Поэтому лучше с са-

мого начала обеспечить центр всеми формами для заполнения, в том числе и достаточным количеством Индивидуальных регистрационных карт.

Контракт с исследовательским центром может находиться в отдельном файле, например у руководителя клиники, но к моменту Инициации исследования финансовые вопросы должны быть урегулированы.

При обсуждении предстоящей работы желательно «смоделировать» действия исследовательской команды в случае внештатных ситуаций, например при отключении в клинике электричества или телефонных линий. Исследователи должны прогнозировать свою работу и соответственно график лечения пациентов, включаемых в исследование.

Исследователей следует ознакомить с процедурами мониторинга, графиком визитов и возможности проведения аудита и/или инспекции исследовательского центра. Хорошо сразу обсудить и вопросы архивирования материалов исследования.

Собственно в ходе данной встречи проверяется наличие необходимых документов и материалов и обсуждается еще раз весь план предстоящей работы с особым акцентом на ближайшие процедуры исследования: скрининг пациентов, рандомизация, назначение первой дозы препарата. Уточняется контактная информация и согласовывается дата следующего визита, как правило, после включения первого пациента.

Мониторинг клинического этапа исследования. Для выполнения своих служебных обязанностей по организации и контролю за клиническим исследованием монитор находится в постоянном контакте с исследователем по телефону, электронной почте, факсу и с использованием обычной корреспонденции. Кроме того, он должен периодически посещать исследовательские подразделения для проверки на месте документации исследования и решения проблем, связанных с исследованием. Периодичность визитов монитора зависит от внутренних процедур компании, сложности исследования и ИРК, числа включенных в исследование пациентов. В среднем монитор посещает центр один раз в 4-6 нед., но кратность визитов может быть и более частой, например в начале и при завершении исследования, при закрытии базы данных для проведения статистического анализа; в случае, если требуется очень быстро ответить на вопросы (Queries), а исследователь не может на них ответить самостоятельно.

Первый визит рекомендуется провести сразу же после включения первого пациента. Данное правило записано в СОП многих фармацевтических компаний и CRO. Это конечно же обоснованно — максимальное количество ошибок происходит при включении первых пациентов. Никто из нас не совершенен и все учатся — и исследователь, и монитор, и спонсор. Зачастую недоработки Протокола или ИРК выявляются только с началом практической работы. Иногда планом мониторинга предусматриваются последовательные посещения центра после включения первых трех пациентов. Конечно же, чем чаще монитор приезжает в центр, тем лучше, но следует помнить, что работа монитора строго регламентирована и он иногда не может приехать в центр в силу объективных обстоятельств.

Прежде чем ехать в центр, который может быть расположен за несколько тысяч километров от офиса монитора, монитор должен подготовиться в визиту: проанализировать текущий статус исследования в целом и в конкретном центре, ответить на вопросы, связанные с данным центром, и, если какие-то вопросы могут быть разрешены только в ходе визита, то составить их список. Проверить файл исследования, отметить, какие недостающие документы следует заполнить/забрать в центре или наоборот — доставить в центр. Если были какие-то заявки относительно лабораторных наборов или других клинических материалов, выполнить их или взять небольшое количество с собой — зачастую наиболее надежный и эффективный способ доставки, но отнюдь не строго рекомендуемый. В целом, это — типичная командировка, к которой стоит хорошо подготовиться и, конечно же, договориться о месте и времени встречи с исследователем заранее (недели за две, с подтверждающим звонком накануне).

Визит в центр можно начать с обсуждения наиболее острых проблем и статуса исследования с последующим переходом к проверке Файла исследователя и ИРК.

Спонсор всегда заинтересован провести исследование как можно быстрее и качественно. Статус исследования (число пациентов на различных этапах исследования) отслеживается и передается монитором спонсору на постоянной основе.

Оценивается число скринированных, включенных (рандомизированных) в исследование, полностью завершивших исследование, число досрочно выбывших субъектов исследования и число продолжающих исследование. Оценивается число зарегистрированных СНЯ. По требованию спонсора статус может оцениваться более подробно, например, число пациентов, прошедших определенный визит, число пациентов, у которых наблюдается «ответ» (положительный эффект) на исследуемую терапию и характеристика «ответа» (полный, частичный, отсутствие эффекта) и т.д.

Если центр отстает в темпах набора пациентов, необходимо разобраться, в чем причина: исследователь «не мотивирован», появилось конкурентное исследование, произошли изменения в исследовательской команде, административные причины и т.д. Даже если явной причины нет, тем не менее число включенных пациентов — один из основополагающих критериев работы центра. В этом случае необходимо обсудить возможные способы повышения темпов набора. Протокол исследования не будет считаться выполненным, если не будет набрано заранее рассчитанное количество пациентов, отвечающих требованиям Протокола, необходимое для получения статистически достоверных данных об эффективности и безопасности исследуемой терапии. При этом монитор не является пассивным статистом, а является активным игроком, менеджером, который должен помочь исследователю разобраться с проблемой и помочь ее решить.

Желательно соблюдать преемственность между визитами, т.е. фиксировать решение проблем, возникших / обсуждаемых во время предыдущего визита.

Конечно же, количество не должно оказывать отрицательное влияние на качество. Строгое следование

Протоколу исследования, соблюдение международно-принятых правил исследований ICH GCP, Хельсинской декларации, а также требований официальных инстанций — те требования, которые следует неукоснительно соблюдать, для того чтобы получить достоверные данные, признанные международной научной общесственностью.

Монитор исследования должен оценить *соблюдение исследователями Протокола исследования*. Оценка соблюдения Протокола исследования включает в себя (но не ограничивает) проверку:

- критериев включения / исключения субъектов исследования;
- графика и полноты методов обследований, предусмотренных Протоколом;
- процедуры рандомизации, если таковая применялась;
- процедур хранения, подготовки и назначения исследуемого препарата(ов);
- критериев эффективности;
- критериев безопасности;
- сопутствующей терапии (соотносится с критериями исключения).

Вот эти параметры оценивает монитор при проверке медицинской документации каждого пациента и Файла исследователя. Сама проверка медицинской документации обычно начинается с проверки Идентификационного списка пациентов. Этот список служит для подтверждения того, какая ИРК соответствует определенному набору первичной медицинской документации. При проведении исследований встречаются отклонения от Протокола (например, смещение даты обследования), но желательно, чтобы они были одобрены спонсором заранее. Если отклонения или нарушения Протокола обнаруживает монитор, он должен их документировать, обсудить с исследователем и передать информацию спонсору. Если нарушения очень грубые, об этом сообщается немедленно.

Значительную часть времени у монитора при работе в центре занимает *процедура верификации данных* (Source Document Verification). Данная процедура довольно проста — необходимо убедиться в том, что все сведения, занесенные в ИРК, подтверждаются данными из первичной медицинской документации. Есть одно общепризнанное правило при проведении клинических исследований: «Что не задокументировано — то не существует». Насколько тщательно должны проверяться ИРК, определяется Планом мониторинга, в настоящее время обычно производится 100% верификация данных. Для того чтобы визит монитора прошел наиболее эффективно, исследователь должен заполнить все возможные карты и соответствующие разделы/страницы в них к моменту встречи с монитором. Факт проверки определенных ИРК и их разделов фиксируется монитором в специальных формах, которые затем прилагаются к отчету монитора о визите в центр. Обнаруженные ошибки и недочеты при заполнении ИРК фиксируются, для этого также может применяться специальная форма, но значительное количество замечаний обычно устраняется в ходе визита (например, неправильная дата, назначение сопутствующей терапии ис-

правляется на правильную и т.д.). Таким образом оценивается полнота переноса данных в ИРК и их точность. Особое внимание уделяется данным, связанным с оценкой «основных переменных интереса» / критериев эффективности. Процедура верификации данных очень важна — ведь именно сведения из ИРК в конечном итоге вносятся в электронную базу данных для их статистической обработки и конечной оценки эффективности и безопасности исследуемой терапии. Эта процедура, также как и проверка соблюдения Протокола, предназначена для получения в конечном итоге достоверных результатов исследования.

Проверка подписанных Информированных Согласий (ИС) осуществляется всегда у всех пациентов, включенных в исследование:

- информированное согласие должно быть получено у всех пациентов, включенных в исследование;
- информированное согласие должно быть получено до начала проведения процедур/обследований, связанных с исследованием;
- должна использоваться последняя из одобренных Этическим комитетом версия ИС. При длительных исследованиях и внесении изменений в ИС (например, новая информация о препарате или изменении графика обследований), пациентам предоставляется данная информация и предлагается вновь дать согласие на продолжение исследования с подписанием новой версии ИС;
- ИС должно быть подписано и **датировано** самим пациентом;
- ИС может быть получено только тем исследователем из состава исследовательской команды, у которого имеются полномочия, определенные Главным исследователем, что подтверждается записью в Журнале распределения обязанностей и полномочий в Исследовательском центре (Study Staff Responsibility / Signature Log);
- если форма ИС предусматривает обязательную подпись свидетеля, это должно быть сделано;
- пациенту должен быть выдан экземпляр (некоторые компании требуют копию) подписанного ИС;
- в истории болезни (амбулаторной карте) должен быть отмечен факт получения ИС.

Вопросы связанные с безопасностью исследуемой терапии проверяются, насколько полно и точно отображена в ИРК информация о Нежелательных явлениях (НЯ) и особенно о СНЯ. В последнем случае монитор должен не только проверить документацию об уже зарегистрированных СНЯ, но и проверить, не пропустил ли исследователь какое-либо СНЯ, например правильно ли он интерпретировал какое-либо событие в течение заболевания пациента. Возможны ситуации, когда исследователи «недооценивают» НЯ и в процессе визита монитора; бывает, что уже на этапе анализа данных то или иное НЯ оценивается как Серьезное нежелательное явление.

В соответствии с правилами GCP спонсор сообщает обо всех зарегистрированных в мире СНЯ, развившихся при применении исследуемого препарата. Данная информация в виде специальных отчетов передается исследователю. Он должен с ней ознакомиться,

передать в Локальный этический комитет и копию отчета хранить в файле исследователя.

Проверка обращения с исследуемым препаратом. Проверка условий хранения и отчетности об исследуемом препарате, является важным элементом мониторинга. От соблюдения данных условий напрямую зависит безопасность испытуемых. Представьте себе, что холодильник, в котором хранился исследуемый препарат, был по чьей либо халатности разморожен, а затем снова включен, и никто не узнал об этом. Пациентам может быть введена неэффективная, а может быть и токсичная субстанция. Обязанность исследователя - хранить препарат в месте ограниченного доступа, в строгом соответствии с предписаниями Протокола исследования. Исследователь должен документировать обращение исследуемого препарата, с какой целью используется несколько форм, отличающихся в разных исследованиях по дизайну, но похожих по сути:

- расписки о получении препарата;
- журналы выдачи/возврата препарата пациентам;
- журналы назначения препарата;
- акты об уничтожении препарата или передаче спонсору.

Кроме того, исследователь должен хранить всю сопутствующую корреспонденцию связанную с препаратом, так же как и соответствующие авианакладные, счета.

Монитор должен проверить:

- условия хранения препарата;
- учетную документацию;
- соответствие назначения препарата рандомизационному номеру пациента;
- наличие достаточного количества препарата и его срок годности;
- сохранность конвертов с кодами об исследуемой терапии, если таковые используются в исследовании.

Проверка файла исследователя. Проверяется наличие и заполнение соответствующих документов, наличие их действующих версий:

- соглашение о конфиденциальности;
- форма FDA1572 (если необходимо);
- научные биографии Главного исследователя и соисследователей;
- сертификаты исследователей на медицинскую деятельность;
- одобренная Этическим комитетом форма ИС;
- одобрение исследования Этическим комитетом;
- список членов Этического комитета;
- одобрение Этическим комитетом дополнений к Протоколу (если необходимо);
- одобрение исследования МЗ РФ;
- страхового полиса для субъектов исследования;
- письмо исследователям о компенсации;
- подписанный Протокол исследования и все дополнения к нему;
- брошюра исследователя;
- значения нормальных лабораторных показателей;
- сертификат лаборатории;
- журнал скринированных/включенных пациентов;

- идентификационный список субъектов исследования;
- журнал распределения препарата;
- журнал образцов подписей исследователей;
- журнал распределения обязанностей и полномочий в исследовательском центре;
- журнал посещений исследовательского подразделения;
- отчеты о СНЯ;
- корреспонденция.

Обращается внимание на изменение в составе исследовательской команды, если таковые произошли с момента предыдущего визита, проверяется наличие соответствующих документов (научной биографии, внесение изменений в Журналы образцов подписей исследователей и распределения обязанностей и полномочий в исследовательском центре); переписке исследователя с Локальным этическим Комитетом.

Кроме того, обсуждаются изменения в задействованных лабораторных службах, так же как и потребность центра в каких либо расходных материалах.

Факт посещения центра документируется в Журнале посещений исследовательского подразделения (Visitor Log).

После посещения центра монитор исследования пишет отчет о выполненном визите и проделанной работе, в котором указываются зафиксированные отклонения от Протокола и другие значимые «находки». Сами формы отчета также отличаются по дизайну в различных компаниях, но схожи по содержанию. Отчет монитора проверяется его непосредственным менеджером и отправляется спонсору. На основании данных отчетов осуществляется динамический контроль за ходом исследования и решением возникающих проблем. Правилom хорошего тона, а зачастую это определено и СОП, является составление письма Исследователю относительно результатов визита и списком вопросов, требующих разрешения.

Мониторинг исследования после завершения его клинической части. Завершение исследования. После завершения клинической части исследования начинается сбор всех оставшихся в центре ИРК и разрешению всех вопросов по данным (Queries), закрытию базы данным, для дальнейшего статистического анализа данных. Это «горячая пора» и для исследователей, и для мониторов. Ответы на вопросы требуются в тот же день, немедленно.

Поэтому необходимо быть к этому готовым и соответственно спланировать свою деятельность и работу коллектива. Наступает долгожданный день, когда спонсор сообщает, что теперь можно заняться приготовлениями к закрытию исследования. Период закрытия исследования может продолжаться от нескольких недель до месяцев. В конце этого периода исследовательский центр посетит монитор, чтобы выполнить так называемый Close-out Visit, т.е. завершающий визит, который, в свою очередь, может занять даже более одного дня. Фактически необходимо проверить всю наработанную документацию и разобраться со всеми оставшимися клиническими материалами.

Задачи, стоящие перед монитором в ходе данного визита:

- проверить основную документацию исследования (Файл исследователя);
- провести учет препарата и расходных материалов;
- обеспечить уничтожение или возврат неиспользованного исследуемого препарата и пустых флаконов/упаковок от него;
- проверить целостность и вернуть спонсору конверты с кодами исследуемой терапии (если они применялись);
- обсудить с исследователем дальнейшее хранение документов по исследованию (архивирование), возможность проведения инспекции и порядок последующих публикаций.

После выполнения данного визита монитор составляет соответствующий отчет и направляет заключительное письмо исследователю.

Заключение. Как видите, только перечисление формальных обязанностей монитора и процедур мониторинга заняло не одну страницу. Жизнь гораздо разнообразнее. Каждое исследование в зависимости от терапевтической области, фазы, имеет свои особенности, об этих практических аспектах проведения различного типа исследований разговор будет продолжен в следующих статьях.

Abstract

Monitoring means to oversee or supervise a study, which is exactly what the project team does during the course of a clinical trial. Monitoring comprises a group of critical tasks that enable to evaluate the progress and quality of a clinical study, and to assure subject safety.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.Г. Инициативный отчет о побочных реакциях лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 27-30.
2. Асецкая И.Л. Изыскание и разработка новых лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С.4-11.
3. Зубков В.В. Неблагоприятные реакции лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 52-60.
4. Леонова М.В., Асецкая И.Л. Разработка Протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С. 14-17.
5. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002, №1. С. 6-13.
6. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С.19-25
7. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 8-20.
8. Мохов О.И., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Фомина И.П., Буданов С.В., Деревянко И.И. Руководство по клиническим испытаниям III-IV фаз современных фторхинолонов. М.: Растерс, 1998.
9. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено Минздравом России от 29 декабря 1998 г.).
10. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2000.
11. Сообщения о неблагоприятных реакциях: Что и как сообщать. Безопасность лекарств. Экспресс-информация. Бюллетень №1. 1998.
12. Сторожак Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 18-22.

Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Л.М. Огородова¹, О.С. Кобякова¹, Ф.И. Петровский¹, И.В. Смоленов⁴, А.П. Ребров³,
А.А. Пунин², Е.А. Скалозуб⁵, Т.В. Сметаненко¹, Н.А. Кароли³, И.А. Деев¹, Т.В. Иванова⁶,
А.О. Молотков², Н.А. Сосонная⁴, Ф.М. Ханова⁷

- 1 - Сибирский государственный медицинский университет
- 2 - Смоленская государственная медицинская академия
- 3 - Саратовский государственный медицинский университет
- 4 - Волгоградская медицинская академия
- 5 - Алтайский государственный медицинский университет
- 6 - Томская областная клиническая больница
- 7 - ГНЦ РФ институт иммунологии МЗ РФ

Отсутствие контроля над симптомами болезни является сегодня основной проблемой ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА). Группа больных с неконтролируемой БА является гетерогенной. Непосредственное отношение к задачам данного исследования имеют фенотипы неконтролируемой БА, различающиеся по чувствительности к фармакотерапии. В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях доказаны преимущества комбинированной терапии в случае отсутствия контроля над симптомами БА на низких и средних дозах ингаляционных кортикостероидов (ИКС) у пациентов с персистирующей БА. На данном этапе важно оценить возможности комбинированной терапии у пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА как потенциального способа достижения контроля над симптомами болезни.

Цель исследования — изучить сравнительную эффективность режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. В качестве модели неконтролируемой астмы использовался фенотип *brittle*. Сравнительное рандомизированное открытое мультицентровое исследование «BRILLIANT» продолжительностью 7,5 мес проводилось в пяти российских городах: Барнауле, Волгограде, Саратове, Смоленске, Томске. Исследование состояло из двух этапов: терапии RUN-IN (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут (или любой другой ИКС в эквивалентной дозе) в течение 2,5 мес и собственно проведение экспериментального (в группе 1) и сравнительных (в группах 2, 3, 4, 5) курсов терапии в течение 5 мес.

На втором этапе пациенты рандомизированным способом разделялись на 5 клинических групп в зависимости от фармакотерапевтического режима: Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день — 15 человек (группа 1); Фликсотид 2000 мкг/сут — 12 человек (группа 2); Фликсотид 1000 мкг/сут + препараты пролонгированного теофиллина (теопек 0,3 г 1 таблетка 2 раза в день) — 12 человек (группа 3); Фликсотид 1000 мкг/сут + антилейкотриеновые препараты (аколат 20 мг 1 таблетка 2 раза в день) — 12 человек (группа 4); Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день и минимально эффективную дозу преднизолона — 12 человек (группа 5).

В исследовании принимали участие 63 амбулаторных пациента (43 женщины и 20 мужчин, средний возраст — 32,8±6,7 лет) с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» (фенотип *brittle*).

В качестве критериев оценки использовались определение выраженности клинических проявлений БА, динамика показателей пикфлоуметрии, анализ уровня контроля над симптомами астмы по E. Bateman. Оценивалась функция внешнего дыхания и бронхиальная гиперреактивность (БГР) в тесте с метахолином.

По окончании исследования критериев «хорошо контролируемая астма» E. Bateman достигли 87%, а «золотого стандарта» — 73% пациентов, получавших Серетид Мультидиск (группа 1). Аналогичный уровень контроля отмечался у пациентов группы 5. Так, соответствие критериям «хорошо контролируемая астма» продемонстрировали 85%, «золотому стандарту» — 75% представителей этой группы. При анализе уровня контроля над симптомами болезни у пациентов группы 2, 3, 4 получены неудовлетворительные результаты. Критериев «золотого стандарта» не удалось достичь по окончании исследования ни одному пациенту. Уровень «хорошо контролируемая астма» отмечен лишь у 8% пациентов, получавших комбинацию флутиказона пропионата (ФП) и аколата; у 16% пациентов группы

3 (ФП + теопек) и у 25% представителей группы 2 (ФП в удвоенной дозе). Кроме того, в группах 2, 3, 4 зарегистрирована стабильно высокая частота обострений в процессе проведения исследования.

Неблагоприятные реакции лекарственных средств (НЛР) зафиксированы на фоне всех изучаемых режимов терапии. Большинство из них (орофарингеальный кандидоз, дисфония) являются описанными для ИКС. В ходе исследования «BRILLIANT» не было зарегистрировано серьезных НЛР.

Уподавляющего большинства пациентов с тяжелой неконтролируемой (вариант — brittle) БА возможно преодоление резистентности к терапии ИКС и достижение критериев контроля над болезнью на фоне комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск.

Использование комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск демонстрирует превосходящую эффективность по сравнению с другими изучаемыми фармакотерапевтическими режимами.

Отсутствие достижения контроля над симптомами болезни является сегодня основной проблемой ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА). По результатам проведенных в США и Европе исследований, в которых оценивалась эффективность терапии данного заболевания [1], только у 30% пациентов астма контролировалась должным образом. Во всех остальных случаях течение БА характеризовалось как неконтролируемое. К неконтролируемой относится астма, при которой отсутствует контроль над симптомами болезни по любым причинам [2]. Группа больных с неконтролируемой БА является гетерогенной. Фенотипы неконтролируемой БА различаются по тяжести, патогенетическому варианту, морфологической характеристике и т.д. [3]. Выделяют также неконтролируемую БА, чувствительную к стандартной базисной терапии или резистентную к ней. К терапевтически резистентной относят астму тяжелого течения, характеризующуюся недостаточным контролем, несмотря на применение адекватных доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС). При этом адекватными дозами ИКС применительно к терапевтически резистентной БА являются 2000 мкг по беклометазону дипропионату для взрослых пациентов [4].

Современная фармакотерапия БА позволяет контролировать основные патогенетические механизмы болезни и предотвращать формирование резистентности к терапии. Так, ИКС достаточно эффективно воздействуют на воспаление респираторного тракта [5]. Применение β_2 -агонистов пролонгированного действия оказывает влияние на функцию легких и бронхиальную гиперреактивность [6]. Однако при манифестации заболевания одновременно включаются несколько различных механизмов [7]. В связи с этим стратегия комбинированной терапии, заключающаяся в превосходстве дополнительного эффекта пролонгированных β_2 -агонистов перед удвоением дозы ИКС в случае отсутствия контроля над симптомами БА на низких и средних дозах ИКС, является наиболее оправданной [8, 9, 10].

В клинической практике важно оценить возможности комбинированной терапии у пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА как потенциального способа достижения контроля над симптомами болез-

ни. В настоящее время, несмотря на доказанную целесообразность использования комбинированной терапии у этой категории пациентов [11], целый ряд аспектов остается невыясненным:

- 1) Выбор фармакологической группы для комбинации с ИКС в целях усиления базисной терапии БА на этапе 3-й и 4-й ступеней (пролонгированные β_2 -агонисты, теофиллины или антилейкотриеновые препараты);
- 2) продолжительность стартовой терапии;
- 3) формулировка адекватных целей терапии (абсолютный контроль над симптомами БА — «золотой стандарт» по E. Bateman, субоптимальный — соответствие критериям «хорошо контролируемая астма» [2];
- 4) возможность поддержания стабильной ремиссии у данной категории больных.

Таким образом, речь идет о разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов, имеющих тяжелое неконтролируемое течение БА. С этой целью было спланировано мультицентровое исследование по изучению сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. В качестве модели неконтролируемой астмы в настоящей программе использовался фенотип brittle. Brittle (хрупкая, нестабильная) астма, являющаяся одним из клинических вариантов неконтролируемой БА, по определению рабочей группы Европейского респираторного общества [4] характеризуется значительной вариабельностью пиковой скорости выдоха (более 40% в течение дня на протяжении не менее 50% времени за период наблюдения), несмотря на применение высоких доз ИКС (1500 мкг по беклометазону дипропионату). Данная клиническая форма тяжелой БА выбрана в связи с наличием строгих объективных критериев определения, что позволило сформировать максимально однородную выборку пациентов. Кроме того, фенотип brittle в полной мере соответствует стандарту тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной БА [12].

Дизайн и методы исследования. Сравнительное рандомизированное открытое многоцентровое (Барнаул, Волгоград, Саратов, Смоленск, Томск) исследование «BRILLIANT» соответствует целям исследо-

вания фазы IV. При проведении настоящего проекта соблюдались этические нормы, изложенные в Хельсинкской декларации 1964 г., модифицированной 41-й Всемирной ассамблеей (Гонконг, 1989). Координация проекта осуществлялась Сибирским государственным медицинским университетом, на базе которого располагалась Центральная лаборатория. Координатором исследования поддерживалась круглосуточная двухсторонняя электронная связь с другими участниками программы, что позволяло в течение 24 ч решать все вопросы, возникающие в ходе проведения проекта.

В программе принимали участие 63 пациента, соответствующие следующим критериям включения:

- амбулаторные больные с ранее подтвержденным данными инструментального исследования (объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) < 80%, обратимость обструкции при пробе с короткодействующим β_2 -агонистом > 12%) диагнозом «бронхиальная астма»;
- пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние;
- больные БА, длительно (не менее 2,5 мес) получавшие терапию беклометазоном дипропионатом 1500 мкг/сут (или любым другим ИКС в эквивалентной дозе), на фоне которой у них сохранялась среднесуточная лабильность бронхов >40% на протяжении не менее 50% времени за последние 75 дней;
- пациенты с доказанной чувствительностью к кортикостероидной терапии по данным анамнеза (изменения ОФВ₁ > 20% при терапии преднизолоном в дозе 20 мг 2 раза в день в течение 14 дней).

Все пациенты были ознакомлены с целью и условиями проведения настоящей программы, после чего дали письменное информированное согласие на участие.

Критериями исключения служили: наличие других хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных инфекций, а также систематический и/или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания и эффективность терапии в рамках данного проекта.

Исследование «BRILLIANT» состояло из двух этапов (табл.1). *Подготовительный этап* - терапия RUN-IN (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут (или любой другой ИКС в эквивалентной дозе) в течение 2,5 мес с целью стандартной оценки клинико-функциональных показателей и контроля соответствия критериям включения. Обязательным условием являлось отсутствие приема системных кортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, препаратов пролонгированного теофиллина и пролонгированных β_2 -агонистов в течение не ме-

нее 4 нед. до включения в программу. *Второй этап* — собственное проведение экспериментального (в группе 1) и сравнительных (в группах 2, 3, 4, 5) курсов терапии в течение 5 мес у пациентов с brittle вариантом неконтролируемой БА. Общая продолжительность проекта составила 7,5 мес.

Фармакотерапевтические режимы. На втором этапе после оценки соответствия критериям включения пациенты рандомизированным способом разделялись на 5 клинических групп в зависимости от фармакотерапевтического режима.

1. Пациенты, получающие Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день - 15 чел.
2. Пациенты, получающие Фликсотид 2000 мкг/сут - 12 чел.
3. Пациенты, получающие Фликсотид 1000 мкг/сут + препараты пролонгированного теофиллина (теопек 0,3 г 1 таблетка 2 раза в день) - 12 чел.
4. Пациенты, получающие Фликсотид 1000 мкг/сут + антилейкотриеновые препараты (аколат 20 мг 1 таблетка 2 раза в день) - 12 чел.
5. Пациенты, получающие Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день и минимально эффективную дозу преднизолона - 12 чел.

Рандомизация осуществлялась в Центральной лаборатории с использованием генератора случайных чисел.

В случае развития обострения или ухудшения контроля над симптомами болезни в процессе проведения второго этапа исследования применялась стандартная терапия обострения БА с использованием системных кортикостероидов [13]. Критериями обострения бронхиальной астмы служили [14]:

- возрастание потребности в короткодействующих β_2 -агонистах более чем на четыре ингаляции за предшествующие 24 ч (по сравнению с обычными дозами);
- увеличение частоты симптомов астмы, сочетающиеся со снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеренной в утренние часы, более чем на 20% от индивидуальной нормы, на протяжении 3 сут и более.

Терапия обострения проводилась по следующей схеме: преднизолон - 3 таблетки в 6.00; 2 таблетки в 10.00; 1 таблетка в 12.00 в течение приблизительно 14 дней (до достижения пациентом 80% индивидуального лучшего показателя ПСВ). Затем снижение дозы одномоментно вдвое - 15 мг. Далее: преднизолон - 1 таблетка в 6.00; 1 таблетка в 10.00; 1 таблетка в 12.00 в течение 7 дней с обязательным ежедневным мониторингом ПСВ. В случае отсутствия падения ПСВ в дальнейшем продолжали снижение дозы преднизолона по 2,5 мг каждые 3 дня до полной отмены препарата или подбора минимально эффективной дозы.

После купирования обострения пациент возвращал-

Таблица 1

Блок-схема исследования «BRILLIANT»

Процедуры	Этап I – терапия RUN-IN		Этап II – проведение экспериментального и сравнительных курсов терапии				
	Визит 0 – скрининг, начальное обследование	Визит 1 – начало терапии в соответствии с результатами рандомизации (B0 + 1-28 дн. *)	Визит 2 (B1+1 мес ±7дн.)	Визит 3 (B1+2 мес ±7дн.)	Визит 4 (B1+ 3мес ±7дн.)	Визит 5 (B1+ 4мес ±7дн.)	Визит 6 – окончательная оценка эффективности терапии (B1+5 мес ±7дн.)
Информированное согласие	x						
Включение/исключение	x						
Демографические данные	x						
Оценка ФВД **	x	x					x
Выдача стандартного дневника самоконтроля	x	x	x	x	x	x	
Оценка выраженности клиничко-функциональных показателей ***	x	x	x	x	x	x	x
Бронхопровокационная проба с метахолином	x					x	
Анализ уровня контроля над симптомами БА (Е. Bateman)			x	x	x	x	x
Сопутствующая терапия	x	x	x	x	x	x	x
Выдача лекарственных средств		x	x	x	x	x	
Испытание лекарственных средств			x	x	x	x	x
Проверка соблюдения порядка приема лекарств	x	x	x	x	x	x	x
Сбор лекарств			x	x	x	x	x
Выводы для испытуемого							x

Примечание:

* – в случае, если к моменту Визита 0 имеются данные о динамике симптомов и показателях пикфлоуметрии согласно стандартному для данной программы дневнику самоконтроля за последние 4 нед., то временной интервал между Визитами 0 и 1 может быть минимальным.

** – ФВД – функция внешнего дыхания

*** – дневные, ночные симптомы, потребность в бронхолитиках, показатели пикфлоуметрии.

ся к прежнему фармакотерапевтическому режиму в соответствии с протоколом рандомизации.

Критерии оценки. Перед назначением экспериментального и сравнительных курсов терапии, а затем и ежемесячно проводилась оценка эффективности терапии, включающая:

- определение выраженности клинических проявлений БА за предшествующие четыре недели (число дневных и ночных симптомов, количество дней без симптомов, кратность применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения;
- проведение пикфлоуметрии с определением среднесуточных показателей ПСВ и суточной лабильности бронхов;
- анализ уровня контроля над симптомами БА (по критериям Е. Bateman) (табл. 2).

Критерии Е. Bateman использовались в программе

«BRILLIANT» в качестве конечных показателей эффективности терапии. Данные критерии клинически релевантны, поскольку являются строго количественными и доступными широкому кругу врачей. Более того, появление критериев Е. Bateman в 1999 г. открыло новые перспективы для разработки терапевтических стратегий ведения пациентов в аспекте достижения оптимального контроля БА [15]. В настоящее время Е. Bateman выделяет три уровня контроля над симптомами болезни, что отражает этапность терапии БА. В рамках настоящего исследования в качестве эталона использовались критерии «хорошо контролируемой астмы» и «золотого стандарта».

В процессе исследования проводилась регистрация всех неблагоприятных реакций лекарственных средств (НЛР) с указанием их степени тяжести, времени возникновения, связи с изучаемыми препаратами и продолжительности.

Достижение контроля brittle астмы по критериям E. Bateman по окончании 20 нед. терапии

Критерии эффективности	Серетид 500/50 x 2	ФП 1000 x 2	ФП 1000 + аколлат x 2	ФП 1000 + теопек x 2	Серетид 500/50 x 2 + преднизолон	«Хороший контроль»	«Золотой стандарт»
Дневные симптомы	0,3	1,0	2,0	1,5	0,3	0 – 1	0
Ночные симптомы	0,06	0,5	0,8	1,0	0,06	0	0
ПСВ, %	87	72	72	63	89	> 80	> 85
Потребность в бронхолитиках *	0,1	1,6	1,3	1,0	0,1	< 2	0
Обострения	0,2	1,1	0,9	1,0	0	0	0
НЛР**	2	2	4	2	2	0	0
Суточная лабильность бронхов, %	6	26	23	28	6	< 20	< 20

Примечание:

* - доз/сут; НЛР** – нежелательные реакции лекарственных средств, число случаев в соответствующей группе.

Кроме того, исходно и по окончании проекта исследования:

- функция внешнего дыхания: спирометрия, кривая «поток-объем» по стандартной методике (Master Lab Pro, «Erich Jaeger»);
- бронхиальная гиперреактивность (БГР) в метахолиновом тесте согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества [16].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «Statistica for Windows 5.0». Данные представлены в виде $X \pm SE$, где X – среднее арифметическое, SE – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Степень тесноты связи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые.

Характеристика пациентов. В исследовании принимали участие 63 пациента: 43 женщины и 20 мужчин.

Средний возраст пациентов в анализируемой группе составил $32,8 \pm 6,7$ лет (от 17 до 54 лет); стаж болезни – $13,6 \pm 3,9$ года. В результате обследования установлены следующие характеристики течения БА: число обострений – $4,2 \pm 0,3$ в год, из них приводящих к госпитализации – $2,9 \pm 0,1$; астматические статусы в анамнезе у 52% пациентов; число курсов системных кортикостероидов – $4,2 \pm 1,1$ в год; в анамнезе на разных этапах наблюдения диагноз «гормонозависимая» БА выставился 24% больным. Таким образом, согласно условиям включения, в программе принимали участие больные с тяжелой неконтролируемой БА, отличающиеся резистентностью к проводимой терапии ИКС.

Результаты и обсуждение

Сравнительная динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, получавших Серетид Мульти-

диск и флутиказона пропионат (ФП) в удвоенной дозе.

Отчетливая положительная динамика со стороны дневных, ночных симптомов БА, кратности приема β_2 -агонистов короткого действия, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов была отмечена у пациентов группы 1, получавших Серетид Мультидиск (экспериментальный курс) уже через 4 нед. терапии. На этом этапе зарегистрированы достоверные отличия по указанным критериям между больными БА, принимавшим Серетид Мультидиск и ФП в удвоенной дозе (группа 2). Это различие оставалось статистически значимым до окончания настоящего исследования.

На этапах 12 и 20 нед. терапии дополнительно к приведенным клинико-функциональным параметрам зарегистрирована достоверная разница между пациентами группы 1 и 2 по числу дней без симптомов. Кроме того, по окончании 20 нед. терапии у представителей группы 1 зафиксирован более низкий уровень БГР ($p < 0,05$) и значимый прирост ОФВ₁ по сравнению с пациентами, получавшими ФП в удвоенной дозе.

Таким образом, комбинированная терапия препаратом Серетид Мультидиск превосходит по эффективности терапию ИКС в 2 раза.

Сравнительная динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, применявших Серетид Мультидиск и комбинацию флутиказона пропионата в сочетании с теопеком.

Динамика дневных, ночных симптомов БА, потребности в бронходилататорах, суточной лабильности бронхов у пациентов, получавших комбинацию ФП и теопека, положительна и в целом аналогична таковой у пациентов группы 2. При сравнении эффективности применения Серетид Мультидиска и комбинации ФП в сочетании с теопеком (группа 3) установлено достоверно более выраженное снижение указанных показа-

телей у пациентов экспериментальной группы уже через 4 нед. терапии.

Число дней без симптомов в группе пациентов, применявших Серетид Мультидиск, на этапе 12 и 20 нед. было достоверно большим, чем у представителей группы 3.

Динамика показателей уровня БГР (PK_{20} - концентрация метахолина, вызывающая 20% снижение $ОФВ_1$), среднесуточных значений ПСВ и показателей $ОФВ_1$ у пациентов группы 3 сходна с таковой у больных БА, использовавших ФП в удвоенной дозе. Серетид Мультидиск продемонстрировал достоверно большую эффективность в отношении прироста PK_{20} и ПСВ по сравнению с комбинацией ФП и теопека.

Следовательно, комбинированная терапия препаратом Серетид Мультидиск обеспечивает большую эффективность, чем комбинация ИКС с пролонгированными теофиллинами.

Сравнительная динамика клинко-функциональных показателей в группах пациентов, получавших Серетид Мультидиск и комбинацию флутиказона пропionato в сочетании с аколлатом.

Анализ динамики клинко-функциональных показателей (дневные и ночные симптомы БА, кратность приема β_2 -агонистов короткого действия, число дней без симптомов, значения ПСВ и суточной лабильности бронхов, уровень БГР и $ОФВ_1$) у пациентов, использовавших комбинированную терапию ФП и аколлатом (группа 4), показал отсутствие принципиальных отличий от пациентов групп 2 и 3. Так, влияние Серетида Мультидиска на изучаемые параметры оказалось достоверно более выраженным, чем при использовании сочетания ФП и аколлата. Следует оговориться, что в группе 4 отсутствовали пациенты с аспириновой БА, поскольку оценка эффективности аколлата у пациентов с указанным патогенетическим вариантом БА не являлась задачей настоящего исследования.

Результаты свидетельствуют, что комбинированная терапия препаратом Серетид Мультидиск более эффективна в сравнении с комбинацией ИКС и антилейкотриеновых препаратов.

Сравнительная динамика клинко-функциональных показателей в группах пациентов, применявших Серетид Мультидиск и комбинацию Серетида Мультидиска с минимально эффективной дозой преднизолона.

Принципиально иной ответ на проводимую терапию в отличие от других групп фармакологического сравнения наблюдался у пациентов, получавших комбинацию Серетида Мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе. В целом динамику изучаемых

показателей следует охарактеризовать как аналогичную таковой у пациентов с экспериментальным курсом терапии. Так, несмотря на усиление базисной терапии астмы с помощью системных глюкокортикостероидов (преднизолон в индивидуально подобранной минимально эффективной дозе), не зафиксированы значимые различия по клиническим (число дневных, ночных симптомов, потребность в бронхолитиках, количество бессимптомных дней) и функциональным (показатели пикфлоуметрии, $ОФВ_1$, PK_{20}) параметрам между пациентами группы 1 и 5.

Таким образом, Серетид Мультидиск продемонстрировал сходную с комбинацией Серетида Мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе клиническую эффективность для пациентов с brittle астмой.

Прежде чем перейти к анализу уровня контроля над симптомами болезни у пациентов с brittle астмой, находившихся на различных фармакотерапевтических режимах, следует обсудить два важных параметра, относящихся к критериям E. Bateman, - наличие обострений и неблагоприятных реакций лекарственных средств.

Обострения в процессе проведения настоящего исследования наблюдались во всех группах, за исключением группы 5. Однако число обострений в значительной степени зависело от режима терапии. Так, у пациентов, получавших Серетид Мультидиск, зафиксировано наименьшее число обострений, тогда как у представителей групп 2, 3, 4 отмечена их стабильно высокая частота в процессе лечения (табл. 2).

Безопасность изучаемых режимов терапии оценивалась путем выявления НЛР, анализа соответствия критериям исключения из исследования. Кроме того, в Томске проводилось электрокардиографическое обследование и измерение уровней калия и кортизола в сыворотке крови у пациентов, получавших различные варианты комбинированной терапии [17].

Неблагоприятные реакции лекарственных средств зафиксированы на фоне всех изучаемых фармакотерапевтических режимов. Их наибольшее число имело место при применении ФП в удвоенной дозе - четыре случая, во всех других группах зарегистрированы по два эпизода НЛР (табл. 2). Подавляющее большинство НЛР являлось описанным для ИКС [18], а именно орофарингеальный кандидоз и дисфония. Указанные НЛР купировались самостоятельно в течение 5-10 дней и были связаны, вероятно, с нарушением гигиены ротовой полости на фоне приема ИКС. К более редким НЛР следует отнести чувство сердцебиения у одного представителя группы 3. В целом следует отметить, что в ходе настоящего исследования не были зарегистрированы

Таблица 3.

Уровень контроля над симптомами астмы по критериям E. Bateman

Уровень контроля Режим терапии	Продолжительность лечения или %			
	12 нед., %		20 нед., %	
	«хорошо контролируемая астма» %	«золотой стандарт» %	«хорошо контролируемая астма» %	«золотой стандарт» %
1. Серетид Мультидиск	87	60	87	73
2. ФП 2000	16	0	25	0
3. ФП + теопек	8	0	16	0
4. ФП + аколлат	8	0	8	0
5. Серетид Мультидиск + преднизолон	85	51	85	75

Примечание: все пациенты, достигшие «золотого стандарта», автоматически соответствуют критериям «хорошо контролируемая астма» (более низкий уровень контроля). Например, в группе 1 по окончании 12 нед. терапии 60% пациентов достигли критериев «золотого стандарта» и еще 27% критериев «хорошо контролируемая астма». Следовательно, число больных группы 1, продемонстрировавших достижение критериев «хорошо контролируемая астма», составило 87% (60 + 27).

серьезные НЛР, а также тяжелые реакции, повлекшие за собой исключение пациентов из программы.

Анализ уровня контроля над симптомами болезни у пациентов с brittle астмой. Применение комбинированной терапии в группе пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА в целом позволяет получить положительную динамику клинико-функциональных показателей, характеризующих текущую тяжесть заболевания. Однако результаты сравнительного анализа клинической эффективности различных вариантов комбинированной терапии свидетельствуют о том, что возможность достижения контроля в значительной степени обусловлена выбором фармакотерапевтического режима (табл. 3).

Так, среди пациентов, получавших экспериментальный курс, по окончании 12 нед. терапии критериев «хорошо контролируемая астма» достигли 87%, а «золотого стандарта» — 60%. К моменту завершения исследования соответствие указанным уровням контроля над симптомами болезни продемонстрировали 87 и 73% пациентов данной группы соответственно. Аналогичный уровень контроля над симптомами болезни отмечен и у пациентов, получавших комбинацию Серетид Мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе. На этапе 12 нед. терапии 85% представителей группы 5 продемонстрировали соответствие критериям «хорошо контролируемая астма», а 51% — «золотому стандарту». По окончании 20 нед. лечения число пациентов с хорошим уровнем контроля БА осталось прежним, тогда как «золотого стандарта» достигли уже 75% участников исследования из группы 5.

Таким образом, при применении Серетид Мультидиска (группы 1 и 5) у подавляющего большинства больных удалось достичь контроля над симптомами БА в соответствии с критериями E. Bateman, что в данном случае следует расценивать как успешное преодоление терапевтической резистентности. Кроме того, в более чем половине случаев пациенты, применявшие Серетид Мультидиск, показали соответствие «золотому

стандарту» контроля БА. Этот результат важен для понимания наших возможностей при формулировке целей терапии: у больных с тяжелой терапевтически резистентной БА приемлемо достижение «золотого стандарта» контроля над симптомами болезни путем назначения адекватной комбинированной терапии.

Отличительной особенностью терапии с использованием Серетид Мультидиска (группы 1 и 5) является высокая скорость достижения контроля болезни. Так, уже в течение первых 4 нед. установлена выраженная положительная динамика со стороны изучаемых клинико-функциональных показателей, тогда как для остальных режимов терапии (группы 2, 3, 4) значимые изменения клинических симптомов и показателей пикфлоуметрии отмечены только по окончании 12 нед. терапии. Сравнительный анализ клинической эффективности в группах 1 и 5 показал сходную динамику всех изучаемых клинико-функциональных параметров и сопоставимый уровень контроля над симптомами болезни. Однако с учетом знаний о частоте и выраженности НЛР, связанных с приемом преднизолона [19], следует отдать предпочтение ингаляционной терапии с использованием Серетид Мультидиска.

Значительно более низкие возможности в достижении контроля астмы у наблюдаемых больных БА продемонстрировали режимы фармакологического сравнения (группы 2, 3, 4). Критерии «золотого стандарта» по E. Bateman не были достигнуты по окончании терапии ни у одного пациента (табл. 3). Уровень «хорошо контролируемой астмы» на этапе 20 нед. зарегистрирован лишь у 8% пациентов, получавших комбинацию ФП и аколлата, у 16% пациентов, входивших в группу 3 (ФП + теопек) и у 25% представителей группы 2 (ФП в удвоенной дозе). Следовательно, несмотря на положительную в целом динамику течения заболевания у данных больных уровень контроля над симптомами болезни ни в одной из перечисленных групп не превысил 25%.

Обсуждая продолжительность стартовой терапии у

пациентов с brittle астмой, необходимо обратить внимание, что в период с 12-й по 20-ю нед. лечения ни в одной фармакотерапевтической группе не зарегистрировано статистически значимых изменений изучаемых клинико-функциональных параметров. Таким образом, можно полагать, что продолжение стартовой терапии в том же объеме более 12 нед. не оправдано ни с точки зрения клинической эффективности, ни в плане возможного развития дозо- и времязависимых неблагоприятных реакций лекарственных средств и, что немаловажно, затрат пациента.

Выводы

- Использование комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск демонстрирует превосходящую эффективность по сравнению с другими изучаемыми фармакотерапевтическими режимами (удвоенная доза ФП, сочетание ФП с пролонгированными теофиллинами и с антилейкотриеновыми препаратами) у пациентов тяжелой неконтролируемой терапевтически резистентной астмой.
- У подавляющего большинства пациентов с тяжелой неконтролируемой (вариант — brittle) бронхиальной астмой возможно преодоление резистентности к терапии ИКС и достижение критериев контроля над болезнью на фоне комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск.
- При использовании комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск продолжительностью не менее 12 нед. для больных с brittle астмой возможна формулировка целей терапии, соответствующая «хорошо контролируемой астме» и «золотому стандарту» лечения.

Abstract

Numerous clinical trials are proved the advantages of the combined therapy with low and average doses of inhalatory glucocorticosteroids (IGS) in case of absence of the symptoms controlling in patients with therapeutically resistant asthma. At the given stage it is important to estimate opportunities of the combined therapy in patients with severe asthma to achieve the control above symptoms of illness. Comparative randomized open multicenter study «BRILLIANT» by duration 7,5 month was carried out in five Russian cities: Barnaul, Volgograd, Saratov, Smolensk, Tomsk. The purpose of study was to compare efficiency of modes of the combined therapy in patients with serious uncontrollable asthma. The brittle phenotype was used as a model of uncontrollable asthma. The research consists of two stages: therapies RUN-IN (beclomethasone 1500 µg daily (or other IGS in equivalent dose) during 2,5 month and actually realization experimental (in group 1) and comparative (in groups 2, 3, 4, 5) rates of therapy during 5 month. At the second stage randomized patients were divided on 5 clinical groups depending on therapy mode: Seretid Multidisk 250/50 µg 2 inhalations b.i.d. - 15 pts (group 1); Flixotide 2000 µg daily - 12 pts (group 2); Flixotide 1000 µg + prolonged theophylline (Teopek 0,3 b.i.d.) - 12 pts (group 3); Flixotide 1000 µg + leycotrien antagonists (Acolate 20 mg b.i.d.) - 12 men (group 4); Seretid Multidisk 250/50 µg 2 inhalations b.i.d. and minimal effective Prednisolone dose - 12 pts (group 5). 63 out-patients (43 women and 20 men, average age - 32,86,7 years) with confirmed diagnosis of « bronchial asthma » (brittle type) took part in study. The dynamics of clinical symptoms, respiratory tests, E. Bateman criteria were used for estimation. There were not registered serious adverse drug reactions during «BRILLIANT» study. Use of the combined therapy with Seretid Multidisk demonstrated superior efficiency in comparison with others investigated modes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) web site: www. asthmaGOAL.com
2. Bateman E. D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study / Eur Respir J., 2001., vol.17, p. 589-595.
3. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма / Русский медицинский журнал, 2000, т. 8, №12, с. 482-486.
4. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. / Eur Respir J., 1999, vol. 13, p. 1198.
5. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов / Пульмонология, 1996, №2, с. 85-90.
6. Черняк Б.А. Небронходилатационные эффекты сальметерола / Аллергология, 1999, №1, с. 37-42.
7. Kay A.B. Asthma and inflammation / J. Allergy Clin. Immunol, 1991, vol.87, p. 893 - 910.
8. Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Арутюнов Т.Г., Демборинская А.С., Беда М.В., Медникова О.Б. Сравнительная эффективность монотерапии сальметеролом, флутиказон пропионатом и их комбинации при atopической бронхиальной астме / Пульмонология, 1999, №3, с. 65-70.
9. Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone acetonide in asthma / Chest, 1999, vol. 116, p. 625.
10. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid / Lancet, 1994, vol. 344, p. 219.
11. Shewsbury S., Pyke S., Britton M. A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) / BMJ, 2000, vol. 320, p. 1368.
12. Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma / Thorax, 1998, vol. 53, p. 315-321.
13. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health pub no 97-4051. Bethesda, MD, 1997.
14. Смоленов И.В. XI Национальный конгресс по болезням органов дыхания (устный доклад).
15. Bateman E. D. Simplifying asthma treatment / ICC. Berlin, 1999.
16. Стандартизированные провокационные тесты / Пульмонология, 1993, приложение, с. 60-68.
17. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой / Актуальные проблемы медицинской биологии — Томск, 2002, с. 119.
18. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Кобякова О.С. Клиническая фармакология ингаляционных кортикостероидов : Пособие для врачей. — Томск, 2001. — 40 с.
19. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты /Пособие для врачей. — Смоленск, 1997. — 63 с.

Амлодипин: обзор клинических исследований

Н.А. Фельдшера, Е.Н. Семернин
НИИ Кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Амлодипин — антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда третьего поколения, блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Амлодипин обладает длительным действием, что позволяет применять его один раз в сутки. Амлодипин эффективно снижает артериальное давление, не влияя на частоту сокращений сердца у пациентов с артериальной гипертензией. Применяется также в лечении пациентов со стенокардией напряжения, в том числе эффективен при выраженном вазоспастическом компоненте ишемии. Препарат хорошо переносится, вызывая небольшое количество побочных эффектов. Применяется в комбинации с другими антиангинальными и антигипертензивными препаратами.

Фармакокинетика

При приеме внутрь амлодипин медленно и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта вне зависимости от приема пищи. Биодоступность амлодипина высока и составляет от 60 до 80%. Объем распределения препарата равен в среднем 20-21 л/кг массы тела, что значительно больше, чем у других представителей дигидропиридинового ряда. В сыворотке 95-98% дозы препарата связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация амлодипина в крови достигается через 6-12 ч после приема. Длительность действия препарата обусловлена его медленным высвобождением из связи с рецепторами.

Биотрансформация амлодипина до неактивных метаболитов происходит в печени. Выводится препарат с мочой (около 10% в неизменном виде и около 60% в виде неактивных метаболитов) и с фекалиями. Период полувыведения амлодипина равен 35-50 ч. Стабильная равновесная концентрация (steady-state) достигается через 7-8 дней приема препарата.

При нарушенной функции печени время выведения амлодипина увеличивается, что характерно и для других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. При приеме амлодипина не происходит нарушения толерантности к глюкозе, поэтому препарат может применяться у больных сахарным диабетом, а также бронхиальной астмой и подагрой.

Фармакодинамика

Влияние на артериальное давление и частоту сокращений сердца

В табл. 1 представлено влияние амлодипина на уровень систолического и диастолического АД, ЧСС и возникновение побочных реакций при применении препарата.

Влияние амлодипина (в виде блокирования медлен-

ных кальциевых каналов и снижения внутриклеточной гиперкальциемии) в 80 раз более выражено в отношении гладко-мышечных клеток сосудов в сравнении с сократительным миокардом. Таким образом, снижение артериального давления под действием амлодипина происходит именно вследствие периферической вазодилатации. Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как систолического, так и диастолического артериального давления. Однако степень снижения артериального давления различается, по данным разных авторов. Так, в исследовании Horwitz L.D. et al. [2] при применении 5-10 мг амлодипина в течение 10 нед. снижение систолического давления составило 13,1 мм рт. ст., диастолического — 12,2 мм рт. ст., а в исследовании Habeler G. et al. [5] при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес. систолическое артериальное давление понизилось на 30,5 мм рт. ст., а снижение диастолического составило 20,7 мм рт. ст.

Амлодипин обладает длительным гипотензивным действием за счет большого периода полувыведения (35-50 ч), что позволяет ему контролировать артериальное давление равномерно в течение суток. Это приводит к сравнительно большей эффективности препарата в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером один раз в сутки) [10, 11, 12]. В исследовании Leenen F.H. et al. при перерыве в лечении АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на вторые сутки отмены препарата [13]. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг амлодипина наступает лишь на 6-й нед. применения препарата, что делает целесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД [14]. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза — концентрация» в плазме крови. Так, при исследовании на здоровых волонтерах диастолическое АД снижалось при измерении стоя на

Таблица 1.

Влияние амлодипина на уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений

Авторы исследования	Дизайн	Кол -во пациентов	Доза препарата	Длит. лечения	Результаты		
					Снижение АД (мм рт. ст.)	ЧСС	Побочные реакции
Frishman W.H. et al., 1989 [1]	Р, ДС, ПК	125	5-10 мг	8 нед.	↓сАД на 12,8 ↓дАД на 10,1	Не изм.	
Horwitz L.D. et al., 1997 [2]	Р, МЦ, ПС, ПГ	123	5-10 мг	10 нед.	↓сАД на 13,1 ↓дАД на 12,2	Не изм.	
Lorimer A.R. et al., 1989 [3]	ДС, ПК, ПГ	106	5 мг	12 нед.	↓сАД на 11,9 ↓дАД		Хорошая переносимость
Lau et al., 1996 [4]	Р, ДС, Пер	65	5 мг		↓сАД на 22,3 ↓дАД на 12,3		Хорошая переносимость
Habeler G. et al., 1992 [5]	Открытое, несравнительное	62	5-10 мг	27 мес.	↓сАД на 30,5 ↓дАД на 20,7	Не изм.	Хорошая переносимость
Ajayi A.A. et al., 1995 [6]	Р, ПС, ПГ	20	5-10 мг	2-4-6 нед.	↓АД со 190/104 до 150/79	Не изм.	Хорошая переносимость
Sethi K.K. et al., 1994 [7]	ПС, ПК	20		4 нед.	↓сАД на 32 ↓дАД на 22	Не изм.	
Khokhani R.C. et al., 1993 [8]	Открытое, несравнительное	20	5-10 мг	4 нед.	↓АД со 162/100 до 139/85	Не изм.	Хорошая переносимость
Broadhurst P. et al., 1992 [9]		11	5-10 мг	6 нед.	↓АД со 169/104 до 146/92	Не изм.	Хорошая переносимость

Примечание: Р – рандомизированное, ПС – простое слепое, ДС – «двойное» слепое, ПК – плацебо-контролируемое, ПГ – параллельные группы, Пер – перекрестное, МЦ – многоцентровое, сАД – систолическое артериальное давление, дАД – диастолическое артериальное давление.

1,1; 4,8 и 8,0 мм рт. ст., при применении 2,5; 5 и 10 мг амлодипина соответственно [15].

При развитии гипотензивного действия амлодипина не происходит изменения частоты сокращения сердца, что выделяет препарат среди остальных представителей дигидропиридинового ряда. Кроме того, препарат хорошо переносится пациентами (табл. 1). Среди побочных эффектов – возможность развития отека голени и гиперемии, что свойственно всем препаратам дигидропиридинового ряда.

Влияние на ишемию миокарда

Антиангинальный эффект определяется особенно-стью механизма действия и обусловлен коронаролитическим воздействием препарата, что также определяет наиболее предпочтительный контингент больных. Эффект препарата максимален именно у пациентов с выраженным спастическим компонентом коронарной обструкции [17]. Однако амлодипин также широко применяется для лечения стабильной стенокардии напряжения, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии [18-22]. Одним из возможных благоприятных протективных эффектов амлодипина на состояние миокарда после эпизода ишемии считается его способность снижать кальциевую

перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения [23]. Выгодным отличием амлодипина от более ранних антагонистов кальция считается отсутствие у него влияния на ЧСС, увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии.

В исследовании **САРЕ** [16] оценивалось влияние амлодипина на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов и ИБС. При контрольном 48-часовом мониторингировании ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией напряжения при добавлении амлодипина к традиционной терапии β-блокаторами и нитратами не наблюдалось возрастания эпизодов нарушения ритма.

Влияние на вегетативную нервную систему

Активация симпатического компонента вегетативной нервной системы является нежелательным побочным эффектом антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, обусловленным механизмом их действия (рефлекторная активация). В то же время при исследовании норадреналина в крови пациентов, принимающих амлодипин, не показано изменения его уровня по

сравнению с исходным [24–26]. При спектральном анализе не наблюдалось увеличения показателя LF/HF [27]. Таким образом, особенностью действия амлодипина является отсутствие активации симпатической нервной системы и развития рефлекторной тахикардии.

Влияние на активность ренина плазмы

Susaguri et al. [28] исследовали активность ренина плазмы и уровень норадреналина у пациентов с артериальной гипертензией при назначении амлодипина. Исследование проводилось через 1, 4 и 7 сут после начала терапии. В результате в ответ на снижение артериального давления при назначении амлодипина не наблюдалось активации симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем и уровни норадреналина и ренина плазмы оставались неизменными.

Влияние на массу миокарда левого желудочка

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании **TOMHS (Treatment of mild hypertension study)** проводилось сравнение 5 антигипертензивных препаратов: диуретика (хлорталидон), β -адреноблокатора (ацебутолол), антагониста кальциевых каналов (амлодипин), ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента (эналаприла малеат), антагониста α -адренорецепторов (доксазозин) и их возможного влияния на массу миокарда левого желудочка. Проведение исследования основывалось на доказанной связи между увеличением размеров левого желудочка и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Исследование проводилось на 902 пациентах с мягкой артериальной гипертензией в течение более четырех лет. На первой ступени пациентам предлагался один из 5 антигипертензивных препаратов (в том числе амлодипин в дозе 5 мг/сут) или плацебо, а затем на второй ступени при неадекватном контроле артериального давления присоединялся второй препарат (хлорталидон в 5 группах пациентов и эналаприл в группе, ранее получавшей хлорталидон). Все препараты назначались один раз в сутки утром. Контрольные эхо-

кардиографические исследования проводились исходно, через 3, 12, 24, 36 и 48 мес. За время исследования наблюдалось значительное снижение уровня артериального давления, причем в группах ацебутолола и амлодипина процент изменения терапии был наименьшим, т.е. адекватный контроль артериального давления наблюдался в течение всего четырехлетнего периода наблюдения в дозах препаратов, не превышающих исходные. При исследовании динамики изменения массы миокарда левого желудочка оказалось, что наиболее выраженное снижение наблюдалось в группах амлодипина и хлорталидона, по сравнению с группами ацебутолола и плацебо. В ходе всего наблюдения выяснилось, что амлодипин снижает массу миокарда левого желудочка, что может уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (табл. 2, 3).

Влияние на прогрессирование атеросклероза сосудов

В связи с наличием ряда сообщений о возможном благоприятном влиянии антагонистов кальция на состояние эндотелия сосудов было проведено многоцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование **PREVENT** [48]. В ходе этого исследования оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интимомедиального слоя сонных артерий на фоне назначения амлодипина. Исследование проводилось на 825 пациентах с наличием подтвержденной с помощью коронарографии ишемической болезни сердца. Пациенты получали амлодипин в дозе 5 мг, которая при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг. В результате исследования не было получено достоверного различия в обеих исследуемых группах — активно лечения и контроля — в отношении прогрессирования атеросклеротического стенозирования коронарных сосудов. Напротив, отмечалось выраженное влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультрасонографии. При этом в группе амло-

Таблица 2

Изменение эхокардиографических показателей в группах через 12 мес. лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Группы пациентов						
	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Все препараты	Плацебо
МЖП, мм	-0,2	-0,6	-0,6	-0,8	-0,5	-0,5	-0,3
ЗС, мм	-1,0	-1,0	-0,9	-0,7	-0,7	-0,9	-0,7
ОЛЖ, мм ³	0,5	-0,3	-1,6	0,3	0,1	-0,2	-0,2
иМЛЖ, г/м ²	-5,9	-11,2	-15,6	-9,5	-6,2	-9,7	-6,9
иМЛЖ, г/м	-9,5	-15,5	-20,6	-12,9	-10,2	-13,8	-10,4
ПЖ, %	-3,0	-2,8	-1,7	-3,2	-2,7	-2,7	-1,6
Число пациентов	103	100	111	113	105	532	186

Примечание:

МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — толщина задней стенки левого желудочка, ОЛЖ — внутренний объем левого желудочка, иМЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка (в расчете на площадь поверхности тела и рост), ПЖ — правый желудочек.

Таблица 3.

Изменения некоторых параметров в группах после лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл препараты	Все	Плацебо
Выделение Na с мочой, ммоль/8 ч	-10,5	-9,4	-11,6	-6,1	-12,8	-10,1	-10,6
Точки физической активности	+111	+99	+92	+116	+88	+101	+73
↓дАД, мм рт. ст.	-13,1	-12,9	-12,3	-11,7	-11,5	-12,3	-8,6
↓сАД, мм рт. ст.	-17,0	-15,6	-17,7	-14,2	-14,7	-15,9	-9,1
Изм. ЧСС, уд./мин	-9,8	-1,8	-2,9	-1,8	-2,9	-3,9	-2,3

дипина наблюдалась регрессия интимо-медиального слоя на 0,046 мм, а в группе контроля — утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция степени утолщения интимо-медиального слоя сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Также в исследовании **PREVENT** показана хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями, при этом частота побочных реакций сопоставима с группой плацебо (79% для амлодипина и 83% для плацебо). Дополнительное назначение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента в группе амлодипина наблюдалось в два раза реже, чем в группе плацебо.

Клиническое применение

Артериальная гипертензия

Амлодипин эффективно снижает уровни систолического и диастолического артериального давления как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии (табл. 1). Амлодипин является конкурентноспособным препаратом при сравнении с другими антагонистами кальция и препаратами из других классов антигипертензивных средств (табл. 4).

При сопоставлении влияния амлодипина с влиянием других антагонистов кальция показана его большая эффективность в отношении уровня артериального давления в сравнении с верапамилом и дилтиаземом. Так, в исследовании Watts R.W. et al. [35] сравнивали амлодипин (5-10 мг) и дилтиазем с контролируемым высвобождением препарата (180-360 мг), при этом среднесуточное АД снижалось при применении амлодипина до 137/84 мм рт. ст., а при применении дилтиазема - до 143/86 мм рт. ст. По данным Lorimer A.R. et al. при сопоставлении с верапамилом амлодипин лучше контролировал АД в течение 24 ч после приема последней дозы, чем верапамил в течение 12 ч после последнего приема [39]. В многочисленных сравнениях амлодипина с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция он оказывал сопоставимое по величине, но значительно более длительное антигипертензивное действие [5, 10, 40]. При

этом выгодным преимуществом препарата перед другими антагонистами кальция дигидропиридинового ряда является отсутствие его влияния на частоту сердечного ритма, что позволяет назначать его пациентам с тахисистолией. Сходным с амлодипином эффектом на уровень АД обладают лишь антагонисты кальция последних поколений — лацидипин и мибефрадил.

В исследовании **ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial)** [41] изучалась сравнительная эффективность амлодипина у пациентов различного возраста, пола и расы. Установлено, что препарат одинаково эффективен у гипертоников черной и белой рас и более эффективен среди женской популяции. Удобство применения препарата состоит также в длительном 24-часовом контроле уровня артериального давления и малом количестве побочных реакций.

Стенокардия

Амлодипин обладает выраженным коронароролитическим эффектом вследствие высокой селективности в отношении гладкомышечных клеток артериол. Возникающий при применении антагонистов кальция синдром обкрадывания значительно менее выражен у препаратов длительного действия, в том числе и у амлодипина. Наиболее благоприятный эффект амлодипин оказывает при применении у пациентов с выраженным динамическим компонентом коронарной обструкции. В исследовании Chahine R.A. et al. [17] пациенты с доказанной стенокардией вазоспастического характера показывали значительное уменьшение эпизодов стенокардии, частоты дополнительного применения нитроглицерина.

Однако амлодипин также широко применяется и для терапии стабильной стенокардии напряжения как в качестве монотерапии, так (чаще) и в составе комбинированной терапии.

В исследовании Van Der Vring J.A. et al. [42] исследовалась эффективность антагонистов кальция при добавлении к терапии β-блокаторами в лечении больных со стенокардией напряжения. Оценка производилась по изменению показателей велоэргометрического теста. В результате, хотя антагонисты кальция (в том числе и амлодипин в дозе 5-10 мг) не увеличивали длительность

Таблица 4

Сравнительное антигипертензивное действие амлодипина с препаратами других групп

Авторы	Препараты сравнения	Длительность лечения	Количество больных	Результаты, $\downarrow$ АД, мм рт. ст.
Frishman W.H. et al., 1994 [29]	Амлодипин 2,5-10 мг Атенолол 50-100 мг	8 нед	125	Амл $\downarrow$ с/дАД лежа на 12,8/10,1, стоя на 11,5/9,8 мм рт. ст. Атен $\downarrow$ с/дАД лежа на 11,3/11,7 стоя на 12,3/12,3 мм рт. ст.
Ding Y.A. et al., 1995 [30]	Амлодипин 5-10 мг Квинаприл 10-40 мг	28 нед		Оба не влияют на ЧССМ Амл $\downarrow$ АД с 145/94 до 130/85 Квин $\downarrow$ АД с 144/94 до 134/88
Errico M. et al., 1997 [31]	Амлодипин 5-10 мг Каптоприл 50-100 мг+ Гипотиазид 25-50 мг	12 нед		Амл $\downarrow$ АД в течение 24 ч, в отличие от комбинации препаратов
Viscoper R.J. et al., 1997 [32]	Амлодипин 5-10 мг Мибеградид 50-100 мг	12 нед	239	Амл $\downarrow$ дАД на 13,2 у 19,5%, не влияет на ЧСС Миб $\downarrow$ АД на 11,5 у 23,3%, $\uparrow$ ЧСС на 5,5 уд/мин
Lorimer A.R. et al., 1998 [33]	Амлодипин до 10 мг Лизиноприл до 20 мг	12 нед	60	Амл $\downarrow$ АД лежа на 20 (сист.) и 14 (диаст.), эффект 24 ч Лиз $\downarrow$ АД лежа на 11(сист) и 7(диаст), эффект больше днем
Lefebvre J. et al., 1998 [34]	Амлодипин 5-10 мг Нифедипин GITS 30-60 мг Фелодипин ER 5-10 мг	8 нед	89	По $\downarrow$ АД: Амл=Фел>Ниф Т/Р для сист. и диаст. АД: для Фел 5 мг – 0,07 и 0,1, Фел 10 мг – 0,23 и 0,31, Амл 5 мг – 0,22 и 0,31, Амл 10 мг – 0,45 и 0,58, Ниф 30 мг – 0,27 и 0,31, Ниф 60 мг – 0,24 и 0,40
Watts R.W. et al., 1998 [35]	Амлодипин 5-10 мг Дилтиазем 180-360 мг		30	$\downarrow$ АД при суточном мониторинговании до: Амл 137/84, Дилт 143/86 мм рт. ст.
Zannad F. et al., 1999 [36]	Амлодипин 5-10 мг Периндоприл 4-8 мг	60 дней	96	Т/Р для дАД: Амл 0,8, Пер 0,81 Т/Р для сАД: Амл 0,83, Пер 0,68 АД через 24 ч после отмены препарата ниже у Амлодипина
Videbaek L.M. et al., 1997 [37]	Амлодипин 5 мг Фелодипин ER 5 мг	2 нед	28	Р/Т для Амл 1,58, для Фел 4,43

Примечание:

сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД, Т/Р – through-to-peak коэффициент, Р/Т – peak-to-through коэффициент.

нагрузки, они значительно задерживали появление ишемической депрессии сегмента ST, причем мибеградид был эффективнее амлодипина, а амлодипин – дилтиазема. При этом применение мибегградидила ограничивалось большей частотой развития побочных эффектов в виде головокружения.

Эффективность монотерапии амлодипином в дозе 2,5-10 мг в сравнении с β -блокатором надололом оценивалась в исследовании Singh S. [43]. При этом амлодипин намного дольше задерживал развитие приступа стенокардии напряжения в сравнении с надололом (+21 и +8% соответственно). При сравнении амлодипина с динитратами оказалось [19], что амлодипин значительно эффективнее уменьшал продолжительность эпизо-

дов ишемии, увеличивал время до возникновения депрессии сегмента ST и приступа стенокардии и имел меньше побочных эффектов в сравнении с изосорбидом динитратом. Аналогично также сравнение изосорбидомононитрата с амлодипином у пациентов со стенокардией напряжения, показывающее большее протективное действие амлодипина в сравнении с мононитратами в отношении миокардиального повреждения в ответ на нагрузочную ишемию. Такое повреждение встречается в 82% случаев при применении мононитратов и лишь в 48% случаев при использовании амлодипина [23].

В многоцентровое исследование CAPE, проводившееся в 10 европейских странах, включались пациен-

ты с наличием как минимум четырех эпизодов ишемии, по данным 48-часового мониторинга ЭКГ с общей длительностью ишемии более 20 мин [49]. Амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии (по данным ЭКГ), а также частоту болевых эпизодов ишемии и кратность дополнительного применения короткодействующих нитратов [50].

Влияние терапии амлодипином на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца было оценено в исследовании **PREVENT**. Наблюдалось уменьшение числа госпитализаций, обусловленных дестабилизацией течения стенокардии и хронической сердечной недостаточности (61 в группе амлодипина и 88 в группе плацебо). Также при применении амлодипина наблюдалось уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда (53 в сравнении с 85 в группе плацебо) вне зависимости от применения β -блокаторов, нитратов или липидснижающей терапии. Частота ангинозных приступов уменьшилась с 85 до 60.

Сравнительная оценка влияния на сердечно-сосудистую летальность антагониста рецепторов ангиотензина валсартана и антагониста кальция амлодипина проводится в исследовании **VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)**, которое в настоящее время не завершено. Рандомизировано 14400 пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска (гиперхолестеринемия $>6,5$ ммоль/л, креатинин сыворотки $>1,2$ мг/дл, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, сахарный диабет II типа, ИБС или инсульт в анамнезе). Пока не завершено также исследование **ALLHAT (Antihypertensive Lipid Lowering Heart Attack Trial)** [44], одним из направлений которого является сравнительная оценка влияния амлодипина на частоту развития нефатального инфаркта миокарда и коронарной смерти. В исследовании проводится сравнение четырех классов антигипертензивных препаратов: диуретика, антагониста кальция, α -блокатора и ингибитора АПФ в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных артериальной гипертензией с гиперхолестеринемией.

В метаанализе Kloner R.A. et al. [51] оценивалась безопасность применения антагонистов кальциевых каналов. Были включены сравнительные и несравнительные исследования амлодипина и нифедипина GITS. Показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого инфаркта миокарда и прогрессирования ИБС была значительно ниже аналогичных показателей для других антагонистов кальция.

Хроническая сердечная недостаточность

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании **PRAISE I (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study)** [45] проводилась оценка влияния нового антагониста кальция амлодипина на пациентов с хронической сердечной

недостаточностью. В исследование были включены 1153 пациента с фракцией выброса менее 30% и хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. В результате показано снижение общего количества сердечно-сосудистых осложнений на 9%, снижение риска внезапной смерти на 16% в группе амлодипина в сравнении с плацебо. При этом изменение касалось исключительно пациентов с неишемическим генезом сердечной недостаточности, у которых наблюдалось снижение общего количества сердечно-сосудистых осложнений на 31% и снижение риска внезапной смерти на 46% при применении амлодипина.

В настоящее время проводится исследование **PRAISE II** для оценки роли амлодипина в терапии хронической сердечной недостаточности неишемического генеза (дилатационная кардиомиопатия). Показано уменьшение клинических симптомов и уровня норадреналина плазмы при применении амлодипина у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Ряд авторов связывает такой эффект амлодипина с ингибированием гиперпродукции NO и снижением миокардального повреждения.

Способ применения и дозировки

Амлодипин принимают 1 раз в сутки в связи с длительным периодом полувыведения и длительным адекватным контролем АД. При артериальной гипертензии и стенокардии обычная начальная доза препарата составляет 5 мг один раз в сутки. У большинства пациентов не требуется увеличение дозы, однако максимальная доза составляет 10 мг/сут. Не следует увеличивать дозу препарата в течение первой недели применения при недостаточном контроле уровня АД, так как максимальный эффект препарата развивается позднее.

Лекарственное взаимодействие.

Какой-либо коррективы дозы препарата не требуется при одновременном применении тиазидных диуретиков, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ. Показано благоприятное влияние на уровень АД при одновременном назначении амлодипина с α -адреноблокаторами [46].

В исследовании Schwartz J.B. [47] проводилась оценка влияния амлодипина на фармакологический профиль дигоксина у здоровых волонтеров. Не показано изменение равновесной концентрации дигоксина (steady-state), а также АД или ЧСС при совместном применении препаратов.

Заключение

Антагонист медленных кальциевых каналов L-типа из группы дигидропиридинов амлодипин эффективен в моно- и комбинированной терапии артериальной гипертензии, терапии ишемической болезни сердца при выраженном коронаростазе, а также применяется в терапии хронической сердечной недостаточности неишемического генеза. Амлодипин

является препаратом длительного действия, что нивелирует резкие гемодинамические сдвиги, характерные для начального периода всасывания короткодействующих антагонистов кальция. Другой важной отличительной особенностью амлодипина от других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда является отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений, что расширяет возможности применения препарата. В многочисленных исследованиях наблюдалась хорошая переносимость амлодипина, причем процент побочных реакций при его использовании существенно не превышал аналогичный показатель в контрольной группе.

Abstract

Amlodipine is the dihydropyridine calcium channel antagonist of the third generation which blocks slow calcium channels (L-type) and prevents intracellular calcium accumulation and smooth muscle contraction resulting in vasodilatation. Amlodipine is long-acting drug, that is why it can be used once a day. Amlodipine is effective in blood-pressure lowering therapy and it does not affect on heart rate in hypertensive patients. It is also can be used in patients with exercise-induced angina and especially effective in vasospastic angina. Amlodipine is well tolerated drug with minimal side effects. It can be used as the combination with other antihypertensive and antianginal drugs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frishman W.H. et al. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 12 Suppl 7 103-6.
2. Horwitz L.D. et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1997 10(11) 1263-9.
3. Lau C.P. et al. Relative efficacy and tolerability of lacidipine and amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 28(2) 328.
4. Habeler G. et al. Effectiveness and tolerance of amlodipine in treatment of patients with mild to moderate hypertension. Results of long-term study with a new calcium antagonist. *Wien Klin Wochenschr* 1992 104(1) 16-20.
5. Ajayi A.A. et al. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. *J Natl Med Assoc* 1995 87(7) 485-8.
6. Sethi K.K. et al. Amlodipine monotherapy in mild to moderate hypertension. *Indian Heart J* 1994 46(1) 17-20.
7. Khokhani R.C. et al. Amlodipine in mild and moderate hypertension: initial Indian experiment. *J Assoc Physicians India* 1993 41(10) 662-3.
8. Broadhurst P. et al. Intra-arterial monitoring of the antihypertensive effects of once-daily amlodipine. *J Hum Hypertens* 1992 6 Suppl 1 9-12.
9. Ishimitsu T. et al. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999 26(7) 500-4.
10. Ferrucci A. et al. 24-hour blood pressure profiles in patients with hypertension treated with amlodipine or nifedipine GITS. *Clin Drug Invest* 1997 13 Suppl 1 67-72.
11. Nold G. et al. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit* 1998 3(1) 17-25.
12. Leenen F.H. et al. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *British J Clin Pharmacol* 1996 41(2) 83-8.
13. Hayduk K. et al. Is initial dose titration of amlodipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension? *Current Med Res Opinion* 1999 15(1) 39-45.
14. Williams D.M. et al. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1988 28 11 990-8.
15. Lichten P.R., Fisher L.D. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 33(1) 135-9.
16. Chahine R.A. et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *L Am Coll Cardiol* 1993 21(6) 1365-70.
17. Petkar S. et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris. *Indian Heart J* 1994 46(2) 85-8.
18. Steffensen R. et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiovasc Drug Ther* 1997 11(5) 629-35.
19. Van Kham et al. Amlodipine versus diltiazem controlled release as monotherapy in patients with stable coronary artery disease. *Current Ther Res Clin Exp* 1998 59(3) 139-48.
20. Knight C.J. et al. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol. *Am J Cardiol* 1998 81(2) 133-6.
21. Hall R.J. A multicenter study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlodipine in patients with chronic stable angina. *Current Ther Res Clin Exp* 1998 59(7) 483-97.
22. Rinaldi C.A. et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning. *Circulation* 1998 98(8) 749-56.
23. Golgsmith S.R. Effect of amlodipine and felodipine on sympathetic activity and baroreflex function in normal humans. *Am J Hypertens* 1995 8(9) 902-8.
24. de Champlain J. et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998 16(11) 1357-69.
25. Siche J.P. et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2001 14(5 Pt 1) 424-8.
26. Minami J. et al. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998 25(7-8) 572-6.
27. Sasaguri M. et al. Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the rennin-angiotensin system in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 53(3-4) 197-201.
28. Frishman W.H. et al. Amlodipine versus atenolol in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994 73(3) 50-4.
29. Ding Y.A. et al. Comparison of amlodipine and quinapril on ambulatory blood pressure and platelet function in hypertension. *J Hum Hypertens* 1995 9(8) 637-41.
30. Errico M. et al. Evaluation of efficacy of amlodipine vs captopril/hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Clin Drug Invest* 1997 13 Suppl 1 102-7.
31. Viscoper R.J. et al. A randomized, double-blind trial comparing mibefradil and amlodipine: two long-acting calcium antagonists with similar efficacy but different tolerability profiles. Mibefradil International Study Group. *J Hum Hypertens* 1997 11(6) 387-93.
32. Lorimer A.R. et al. Differences between amlodipine and lisinopril in control of clinic and twenty-hour ambulatory blood pressures. *J Hum Hypertens* 1998 12(6) 411-6.
33. Lefebvre J. et al. Comparative effects of felodipine ER, amlodipine and nifedipine GITS on 24 blood pressure control and through to peak ratios in mild to moderate ambulatory hypertension: a forced titration study. *Canadian J Cardiol* 1998 14(5) 682-8.
34. Watts R.W. et al. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press* 1998 7(1) 25-30.
35. Zannad F. et al. Double-blind, randomized, multicenter comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators Group. *J Hypertens* 1999 17(1) 137-46.
36. Videbaek L.M. et al. Crossover comparison of the pharmacokinetics of amlodipine and felodipine ER in hypertensive patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997 35(11) 514-8.
37. Burris J.F. et al. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 12 Suppl 7 98-102.
38. Lorimer A.R. et al. A comparison of amlodipine, verapamil and placebo in the treatment of mild to moderate hypertension. Amlodipine Study Group. *J Hum Hypertens* 1989 3(3) 191-6.
39. Kalina Z. et al. Antihypertensive effect of amlodipine compared with nifedipine retard in patients with mild to moderate essential hypertension. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1998 137(7) 281-5.
40. Kloner R.A. et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol* 1996 77 713-22.
41. Van Der Vring J.A. et al. Combination of calcium channel blockers and beta-adrenoreceptor blockers for patients with exercise induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. Netherlands Working Group of Cardiovascular Research (WCN). *British J Clin Pharmacol* 1999 47(5) 493-8.
42. Singh S. Long-term double-blind evaluation of amlodipine and nadolol in patients with stable exertional angina pectoris. The investigators of Study 152. *Clin Cardiol* 1993 16(1) 54-8.
43. Davis B.R. et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996 9 (4 Pt 1) 42-60.
44. Packer M. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 335 1107-14.
45. Brown M.J. et al. Alpha-blockade and calcium antagonism: an effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 1995 13(6) 701-7.
46. Schwartz J.B. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 12(1) 1-5.
47. Pitt B. et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000 102(13) 1503-10.
48. Detry J.M. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial – Methodology, safety and toleration. *Cardiology* 1994 85 Suppl 2 24-30.
49. Deanfield J.E. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994 24(6) 1460-7.
50. Kloner R.A. et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998 81(2) 163-9.

Влияние иАПФ на качество жизни и клинические показатели больных хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Козлова, Е.Н. Семернин

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

В настоящее время все более актуальной становится проблема качества жизни (КЖ) больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большое внимание уделяется анализу КЖ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) — частому исходу таких наиболее распространенных нозологических форм, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), пороки сердца, кардиомиопатии [1, 2, 3]. Это и понятно, поскольку ХСН лидирует по заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах, а в терминальной стадии ХСН смертность этих больных выше, чем при многих злокачественных заболеваниях [4]. По мнению большинства исследователей, снижение смертности и улучшение КЖ пациентов — это те важнейшие задачи, которые должны решаться в процессе лечения [5]. Не вызывает сомнения приоритетная роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в лечении ХСН [6]. Однако не до конца изученным остается вопрос о влиянии иАПФ на КЖ больных ХСН. Так, в ряде исследований лечение иАПФ существенно улучшало показатели КЖ пациентов с ХСН [7, 8], в других — влияние этих препаратов на КЖ было незначительным или отсутствовало [9, 10]. Крайне мало публикаций о влиянии на КЖ больных ХСН такого широко используемого иАПФ, как периндоприл. Целью исследования явилось изучение влияния 6-месячной терапии периндоприлом на КЖ и клинические показатели больных ХСН.

Материалы и методы. Для изучения влияния терапии периндоприлом (Престариум, Фармацевтическая Группа Сервье) на показатели КЖ было выполнено открытое исследование, в котором участвовали 40 человек. В исследование были включены мужчины в возрасте ≥ 40 лет, страдающие ХСН II и III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), имеющие фракцию выброса левого желудочка $\leq 40\%$ (Simpson), по данным ЭХО-КГ исследования. Основным этиологическим фактором ХСН у всех больных была ИБС. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда или нарушением мозгового кровообращения в течение последних 3 мес, текущим миокардитом, перикардитом, гемодинамически значимым стенозом клапанов сердца, стенозом почечной артерии. Также в исследование не включались больные, перенесшие ангиопластику или аортокоронарное шунтирова-

ние в течение последних 6 мес, имеющие систолическое АД < 100 мм рт. ст., мерцательную аритмию, тяжелые заболевания печени, онкологические заболевания, регулярную терапию иАПФ в прошлом, указания на непереносимость иАПФ. В исследовании не участвовали больные с уровнем калия $> 5,0$ ммоль/л, креатинина $> 0,2$ ммоль/л, пациенты с высоким риском декомпенсации любого сопутствующего заболевания вследствие участия в исследовании и с предполагаемой низкой комплаентностью.

На основании критериев включения/исключения пациенты были скринированы в исследование. Затем следовал 2-недельный период стабильной терапии, во время которого больные получали при необходимости диуретики, сердечные гликозиды, нитраты и β -блокаторы. После этого все участники исследования в плановом порядке госпитализировались в клинику, где им проводились общеклиническое и биохимическое исследования, ЭХО-КГ, оценка КЖ, тест с физической нагрузкой. Далее пациенты получали периндоп-

рил. Начальная доза препарата составила 2 мг. Через 2 нед. доза периндоприла увеличивалась до 4 мг. При необходимости (при сохраняющемся высоком уровне АД) еще через 2 нед. доза вновь повышалась — до 6 мг. Длительность терапии составила 6 мес. Контрольные исследования проводились через 3 и 6 мес терапии и включали общеклиническое и лабораторное исследование, ЭХО-КГ, оценку КЖ и толерантности к физической нагрузке.

Главными конечными точками исследования являлись госпитализации по причине декомпенсации ХСН, показатели КЖ. Вторичными конечными точками были госпитализации по причине сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), ФК ХСН, симптомы и признаки ХСН, ФК стенокардии, толерантность к физической нагрузке, симптоматическая гипотония, другие клинические и лабораторные нежелательные явления.

У всех больных оценивались жалобы и данные фи-

зикального обследования, касающиеся прогрессирования ХСН.

КЖ оценивалось с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ) [11] и опросника ВОЗ «Качество жизни-100» [12].

Эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике на приборе «Vingmed-800С» (Sonotron) 3,25 мГц; изучалась систолическая и диастолическая функция левого желудочка.

Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью теста ходьбы по прямому коридору с отметкой дистанции, пройденной больным за 6 мин [13] и 12 мин [14].

Первичные данные подвергались математической обработке с использованием статистических пакетов Statistica version 5.5 и SPSS version 10.5.

Результаты исследования. 6-месячное исследование завершили 19 больных. За время исследования летальные исходы зарегистрированы не были. Досрочное пре-

Таблица 1

Влияние исследуемой терапии на главные и вторичные конечные точки исследования

Показатель	Периндоприл	
	3 мес (<i>n</i> = 20)	6 мес (<i>n</i> = 19)
Госпитализации (сердечно-сосудистые события)	1	3
Госпитализации (декомпенсация ХСН)	0	0
Нежелательные явления (другие)	4	3

Таблица 2

Динамика клинических показателей на фоне терапии периндоприлом

Показатели	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Количество госпитализаций (сердечно-сосудистые события)	0,7±0,1	0,1±0,1*	0,1±0,1*
ФК ХСН	2,2±0,1	1,6±0,1**	1,3±0,1**
ФК стенокардии	2,0±0,2	1,4±0,2**	0,9±0,1***

Примечание:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Таблица 3

Динамика симптомов ХСН на фоне терапии периндоприлом

Симптом	Процент больных		
	Исходно	3 мес	6 мес
Одышка	90	85	58*
Утомляемость	40	30	26
Ортопноэ	10	0	5
Отеки	5	4	4
Гепатомегалия	65	30*	31*
Хрипы в легких	5	0	5

Примечание:

* - $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика толерантности к физической нагрузке на фоне терапии периндоприлом

Периндоприл, м	Исходно	3 мес	6 мес
Тест 6 мин	417,7±169	455,6±18,7*	453,8±21,9*
Тест 12 мин	867,4±31,8	942,1±29,0**	953,2±31,6*

Примечание:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 5

Динамика размеров, массы миокарда и фракции выброса на фоне проводимой терапии

Показатель	Периндоприл	
	Исходно	6 мес
КСР лж	5,1±0,1	5,0±0,1
КДР лж	6,3±0,1	6,2±0,1
ФВ лж	32,0±0,1	34,0±0,1
ММ лж	335,7±18,7	326,8±17,4
MV/MVa	1,2±0,1	1,2±0,1

Примечание:

КСР – конечный систолический размер, конечный диастолический размер, лж – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ММ – масса миокарда, MV/MVa – отношения максимальных скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения.

Таблица 6

Динамика показателей КЖ на фоне терапии периндоприлом (MLHFQ)

Периндоприл	Исходно	3 мес	6 мес
Суммарный балл	31,4±4,8	28,2±3,4	23,6±4,8*
Физическая сфера	15,7±2,5	14,9±1,2	11,2±2,3
Эмоциональная сфера	5,0±1,5	3,7±1,3	5,1±1,7

Примечание:

* - $p < 0,05$.

крашение терапии было связано с развитием у одного больного сухого кашля. Данные по влиянию препарата на конечные точки представлены в табл. 1.

На фоне терапии препаратом, по сравнению с предшествующими 6 мес до исследования, количество госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий достоверно снизилось ($p < 0,05$), также достоверно снизился ФК ХСН и стенокардии. Данные представлены в табл. 2 и 3.

Анализ динамики симптомов и признаков ХСН у больных показал, что на фоне лечения достоверно уменьшились одышка и гепатомегалия. Отчетливую тенденцию к уменьшению имели такие симптомы, как утомляемость, отеки, ортопноэ (см. табл. 3).

При лечении периндоприлом увеличилась толерантность больных к физической нагрузке. Через 3 и 6 мес достоверно увеличилось расстояние, пройденное больными за 6 и 12 мин (см. табл. 4).

На фоне проводимой терапии не зафиксировано прогрессирование патологического ремоделирования

левого желудочка: практически не изменились конечные систолический и диастолический размеры; не изменились и показатели диастолической функции. Отмечалась тенденция к снижению массы миокарда левого желудочка и повышению фракции выброса (см. табл. 5).

Важно отметить, что на фоне лечения существенных изменений в биохимических показателях (калий, натрий, креатинин) не произошло.

Заслуживает внимания и тот факт, что ни у кого из больных не была отменена терапия вследствие развития гипотонии.

По данным опросника MLHFQ, на фоне лечения периндоприлом через 6 мес достоверно улучшился суммарный показатель КЖ (табл. 6).

Обсуждение. В изучении влияния любого лекарственного средства на состояние больного очень важным аспектом является субъективная оценка пациента, который должен определить, оказывает ли препарат благоприятное действие на его жизнь, т.е.

предупреждает ли лечение декомпенсацию заболевания, ведет ли к уменьшению ограничений в повседневной жизни, влияют ли на больного побочные эффекты терапии [15]. Поэтому показатели КЖ — частые конечные точки большинства многоцентровых клинических исследований, в том числе и при оценке безопасности, переносимости и эффективности иАПФ.

Утверждению иАПФ в мировой клинической практике способствовали результаты многоцентровых клинических исследований, показавших снижение летальности, прогрессирования ХСН, частоты повторных госпитализаций и увеличение переносимости физических нагрузок этой группы пациентов [16, 17, 18]. При этом работы, посвященные оценке динамики КЖ больных ХСН на фоне терапии иАПФ, демонстрируют достаточно противоречивые результаты. В большинстве исследований положительный эффект лечения на показатели КЖ был незначителен или отсутствовал [7, 8]; лишь в некоторых работах отмечена позитивная динамика КЖ [9, 10].

Для получения более полного представления о характере влияния периндоприла на показатели КЖ больных ХСН нами параллельно изучалась динамика данных клинико-инструментального обследования на фоне терапии. Результаты нашей работы подтвердили, что иАПФ сокращают количество госпитализаций и снижают ФК ХСН, уменьшая симптомы и признаки ХСН и увеличивая толерантность больных к физической нагрузке. Эти эффекты связывают с мощным гемодинамическим действием иАПФ, а также их способностью уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях [19], что ведет к позитивным гемодинамическим изменениям (снижению АД, частоты сердечных сокращений, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка) и клинически сопровождается уменьшением симптоматики ХСН. При этом у больных в нашем исследовании одновременно снизился ФК стенокардии. Этот факт мы связываем с возможным антиишемическим эффектом иАПФ, который может быть вызван как гемодинамическим действием иАПФ в виде коронарной вазодилатации и снижения потребности миокарда в кислороде вследствие снижения пред- и постнагрузки [20], так и с негемодинамическими эффектами: положительным влиянием иАПФ на эндотелиальную дисфункцию вследствие увеличения образования оксида азота с последующим торможением пролиферации гладкомышечных клеток и агрегации тромбоцитов [20, 21].

Терапия иАПФ сопровождалась тенденцией к улучшению гемодинамических показателей: увеличению фракции выброса и уменьшению массы миокарда левого желудочка. Практически не изменились размеры сердца и диастолическая функция. Известно, что изменение показателей КЖ больных ХСН часто не сопровождается изменениями гемодинамических параметров [22]. В литературе встречаются работы, демонстрирующие отсутствие достоверных изменений гемодинамики на фоне терапии иАПФ [23]. Обычно эти факты связывают с недостаточно длительным лечением и большим влиянием негемодинамических эффектов иАПФ на патогенетические механизмы ХСН.

В целом периндоприл отличался хорошей переносимостью, что также сказывается на субъективной оценке пациента, когда он характеризует влияние исследуемого препарата. Лишь одно нежелательное явление — сухой кашель без видимых причин, развившееся у одного больного, — было расценено нами как определенно связанное с приемом исследуемого препарата.

Таким образом, лечение препаратом сопровождалось положительной клинической динамикой. При этом улучшилось КЖ больных, что представляется нам закономерным отражением клинической динамики пациентов. Представляется важным тот факт, что улучшение показателей КЖ наблюдалось у больных, демонстрирующих и отчетливое клиническое улучшение.

В большинстве изученных нами работ улучшение КЖ больных ХСН было связано с уменьшением ФК ХСН и соответствующим снижением повседневных ограничений, повышением толерантности к физической нагрузке [24, 25]. По данным Reidinger M.S. et al., ФК ХСН является предиктором КЖ [26], а такой симптом ХСН, как одышка, стал прогностическим фактором динамики показателей КЖ. По данным того же автора, снижение ФК стенокардии оказывает позитивное влияние на КЖ больных ХСН. Пациенты со стенокардией напряжения и покоя испытывают дополнительные неудобства, связанные с ангинозным синдромом, который вызывает существенные ограничения в их жизни и вынуждает принимать специальные лекарства.

При лечении периндоприлом достоверное улучшение суммарного показателя КЖ произошло через 6 мес лечения. В литературе частое отсутствие влияния иАПФ на КЖ больных ХСН объясняется высокой смертностью этих пациентов, не позволяющей оценить КЖ в динамике, коротким временем наблюдения, использованием недостаточно корректных методик [27]. Необ-

ходимо применять специфичные для ХСН инструменты оценки КЖ. Такой методикой, по мнению большинства специалистов, является использованный нами опросник MLHFQ.

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия иАПФ периндоприлом в течение 6 мес оказывает положительное влияние на клинические показатели и качество жизни больных ХСН, что еще раз свидетельствует в пользу необходимости использования этих препаратов при лечении данной группы пациентов.

Abstract

The problem of quality of life (QL) is becoming more actual in patients with cardiovascular diseases at present. QL is often evaluated in chronic heart failure (CHF) – the outcome of such common nosologies as chronic coronary disease, essential hypertension, heart defects and cardiomyopathias. It is so because CHF is the leader of morbidity and mortality in countries with high industrial levels and the mortality in patients with terminal CHF is higher than in patients with malignant diseases. Most of researchers consider that the mortality decrease and the QL improvement are the main aims of the treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rich M.W. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults // J Am Geriatrics Society. 1997. V. 45. P. 968.
2. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study // Eur Heart J. 1999. V. 20. P. 421-428.
3. Ghali J.K. Contemporary issues in heart failure // Am Heart J. 1999. V. 138. P. 5-8.
4. Cafagna D., Ponte., Burri R. The concept of quality of life in cardiac failure // Minerva Medica. 1997. V. 88. P. 151-162.
5. Doba N., Tomiyama H., Nakayama T. Drugs, heart failure and quality of life: what are we achieving? What should we be trying to achieve? // Drugs&Aging. 1999. V. 14. P. 153-163.
6. Guidelines for the evaluation and management of Heart Failure. Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 1995. V. 92. P. 2764-2784.
7. Rector T.S., Spencer H., Kubo S.H., Jay N. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo // Am J Cardiol. 1993. V. 71. P. 1106-1107.
8. Cowley A.J., Wiens B.L., Segal R., Rich M.W., Santanello N.C., Dasbach E.J., Pitt B. Randomized comparison of losartan vs. captopril on quality of life in elderly patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure ELITE quality of life substudy // Quality of life research. 2000. V. 9. P. 377.
9. Northridge D.B., Rose E., Raftery E.D., Lahiri A., Elder A.T., Shaw T.R.D. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure // Eur Heart J. 1993. V. 15. P. 403-409.
10. Just H., Drexler H., Taylor S.H., Schulgen G., Schumacher M. for the CADs Study Group: Captopril versus digoxin in patients with coronary artery disease and mild heart failure // Herz. 1993. V. 18, suppl. 1. P. 436-443.
11. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J. N. Patients' self assessment of their congestive heart failure: II. Content, reliability and validity of new measure – the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire // Heart Failure. 1987. V. 3. P. 198-209.
12. Кабанов М.М., Бурковский Г.В., Коцюбинский А.П., Левченко Г.В., Ломаченков А.С. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике. Пособие для врачей и психологов. СПб., 1998.
13. Guyatt G.H., Thompson P.J., Berman L.B., Sullivan M.J., Townsend M., Jones N.L., Pugsley S.O. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? // J Chron Dis. 1985. V. 18. P. 517-524.
14. McGavin C.R., Gupta S.P., McHardy G.J.R. Twelveminute walking test for assessing disability in chronic bronchitis // Br Med J. 1976. V. 1. P. 822.
15. Rector T.S. Effect of ACE inhibitors on the quality of life of patients with heart failure // Coronary Artery Disease. 1995. V. 6., №4. P. 310-314.
16. 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. V. 316. P. 1429-1435.
17. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // N Engl J Med. 1991. V. 325. P. 303-310.
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced ejection fractions and congestive heart failure // N Engl J Med. 1991. V. 325. P. 293-302.
19. Remme W.J. Heart failure management: why evidence does not influence clinical practice // European Heart Journal Supplements. 2000. V. 2. Suppl. I. P. 115-121.
20. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target // Am J Cardiol. 1997. № 79. P. 3-8.
21. Luscher T., Wenzel R., Moreau P., Takase H. Vascular protective effects of ACE inhibitors and calcium antagonists: Theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases // Cardiovasc Drugs Ther. 1995. № 9. P. 509-523.
22. Willens H.J., Blevins R.D., Wrisley D., Antonishen D., Reinstein D., Rubenfire M. The prognostic value of functional capacity in patients with mild to moderate heart failure // Am Heart J. 1987. V. 114. P. 377-382.
23. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Константинова Е.В., Пожарская Н.И., Лазуткина В.К., Беленков Ю.Н. Эффективность и безопасность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла в лечении больных с умеренной сердечной недостаточностью // Кардиология. 1999. Т.39. № 1. С. 38-42.
24. Лубис П.А., Коц Я.И. Показатели качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 1995. Т. 35. № 11. С. 13-17.
25. Gorkin L., Norvell N.K., Rosen R.C., Charles E., Shumaker S.A., McIntyre K.M., Capone R.J., Kostis J., Niaura R., Woods P., Hosking J., Garses C., Handberg E., Ahern D.K., Follick M.J. for SOLVD Investigators. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy // Am J Cardiol. 1993. V. 71. P. 1069-1073.
26. Riedinger M.S., Dracup K.A., Brecht M.L. for the SOLVD Investigators. Predictors of quality of life in women with heart failure // J Heart and Lung Transplantation. 2000. V. 19. P. 598-608.
27. Bulpiat C. J., Fletcher A.E., Dossegger L., Nielsen T., Viergutz S., on behalf of the Cilazapril-Captopril Multicentre Group. Quality of life in chronic heart failure: cilazapril and captopril versus placebo // Heart. 1998. V. 79. P. 593

Биомедицинские исследования в педиатрии

Е.А.Малышева¹, Н.Г.Незнанов², Е.Н.Никитин², П.В.Мирошенков²

1 — Этический комитет РГМУ, Москва

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

В настоящей статье обсуждается важнейший вопрос: «Возможна ли разработка этических аспектов проведения исследований лекарств у детей?» Достаточно ли доказать эффективность нового метода лечения или диагностики в исследованиях на взрослых, а затем применять его в педиатрии? А может быть, необходимы дополнительные исследования на данной возрастной группе? Для последующего обсуждения мы поднимаем очевидную проблему — методологические и этические вопросы исследований на особо уязвимых группах населения — детях. По установившейся традиции клинические исследования лекарств у детей, за редким исключением сугубо педиатрических препаратов, проводятся по завершении аналогичных испытаний лекарственных средств на эффективность и безопасность у взрослых. Фармакокинетические исследования новых лекарств или дженериков на здоровых детях не проводятся из-за их травматичности и сложности. С появлением более совершенных неинвазивных и безопасных методов анализа возможность фармакокинетических исследований может быть пересмотрена. Изучение фармакокинетики новых лекарств или дженериков следует проводить лишь у тех детей, у которых имеющееся заболевание служит показанием к применению данного лекарственного средства. Опыта проведения таких исследований в РФ пока не существует. Разработка безопасной и эффективной фармакотерапии в педиатрии требует проведения клинических исследований с участием особо уязвимых групп испытуемых — детей. Отсутствие научно-исследовательской работы в этой области может подвергать больных детей еще большему риску, а научная ценность получаемых результатов в ходе клинических исследований должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого испытуемого, участвующего в подобных исследованиях.

Почему исследования на детях необходимы?

Несмотря на все трудности, прогресс в лечении детей не может быть достигнут без проведения исследований именно на данной возрастной группе, а результаты таких работ могут иметь большое значение, в том числе и для взрослых пациентов. В данной статье мы не будем обсуждать научные и этические принципы, которые применимы как в педиатрии, так и для взрослых, а остановимся на особенностях исследований на детях.

Научные проблемы исследований на детях.

Применение принципов доказательной медицины при планировании новых исследований и выработке рекомендаций для практической медицины показало необходимость критической переоценки уже имеющихся сведений. При таком подходе выяснилось, что количество исследований на детях, проведенных в соответствии с нормами GCP, оказалось ничтожно малым. Существует несколько исключений из этих правил. Во многих странах существует опыт проведения высококачественных исследований в детской онкологии (например, в Англии большинство детей с диагнозом «лейкемия» включают в исследовательские проекты). В пе-

ринатальной медицине есть хороший опыт использования многоцентровых рандомизированных исследований для решения важных научных проблем. По-видимому, имеет смысл более детально изучить накопленный опыт, чтобы избежать уже известных ошибок и найти наилучшие пути их преодоления.

Методологические проблемы исследований, специфичные для детского возраста.

Во-первых, меньший размер популяции для большинства хронических заболеваний, которые встречаются как у детей, так и у взрослых, таких как артриты или сахарный диабет, число больных значительно больше среди взрослых. Например, детские формы артрита встречаются довольно редко, что создает определенные трудности для получения статистически достоверных данных об эффективности лечения. Генетические нарушения, которые приводят к серьезным расстройствам или даже смерти ребенка, встречаются еще реже. Например, наследственное заболевание муковисцидоз, отмечается у одного из 2000 новорожденных.

Во-вторых, большая гетерогенность популяции. Для заболеваний, частота которых значительно выше,

например, бронхиальная астма, возникают проблемы другого рода. Из-за того, что диагностика часто бывает субъективной, возникают сложности при определении критериев отбора пациентов для исследования. Гетерогенность проявлений болезни создает дополнительные проблемы. Так, при проведении рандомизированного контролируемого исследования эффективности физио-терапии при детском церебральном параличе пришлось бы учитывать различные требования при хореоатетозе, спастической и гипотонической формах заболевания.

В-третьих, проблема заключается в определении объективных конечных показателей, так называемых «твердых точек». Наиболее объективным исходом является смерть. Но, к счастью, для большинства детских болезней такой исход встречается довольно редко, поэтому необходим очень большой размер выборки. В связи с этим часто используют суррогатные маркеры смерти. Например, такие как р24-антигенемия или количество CD4+ у ВИЧ-инфицированных. Главным недостатком является то, что способность этих маркеров предсказывать смерть была определена только у взрослых больных, а у детей такая связь может оказаться совсем иной. К «мягким» суррогатным критериям относятся улучшение, изменение биохимических показателей, частоту приступов и др. В наше время важным параметром считается определение качества жизни. Однако обзор девяти опросников по качеству жизни, разработанных для детей, показал, что большинство из них недостаточно сконцентрированы на особенностях личности ребенка, и только некоторые из них способны оценить происходящие перемены.

В-четвертых, многие заболевания детского возраста, как большинство встречающихся у новорожденных, не имеют близких аналогов у взрослых, например болезнь Кавасаки.

В-пятых, воздействие различных вмешательств может быть совсем не похоже на то, что мы видим у взрослых. Фармакокинетика многих лекарственных препаратов меняется в зависимости от возраста пациента, и их желательные и нежелательные эффекты могут быть разными у детей и у взрослых. Например, фенobarбитал оказывает седативный эффект у взрослых, при этом у детей он может вызывать возбуждение.

В-шестых, дети вообще отличаются от взрослых. Дети могут плохо переносить некоторые лекарства просто потому, что они неприятны на вкус или их трудно проглотить. Ингаляторы, применяемые при лечении астмы, были разработаны для взрослых и часто не приемлемы для детей.

И, наконец, многие болезни взрослых берут свое начало в более раннем возрасте. Поэтому изучение заболеваний маленьких детей и даже антенатальные исследования могут определить стратегию профилактики болезней (например таких, как гипертония), что может иметь большое значение для здоровья общества в целом.

Юридические проблемы проведения исследований на детях.

Кроме этических норм, при проведении клинических исследований с участием детей необходимо знать юридические нормы, регулирующие данный вопрос.

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

- Хельсинкская декларация (2001 г.);
- Конституция РФ;
- Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Федеральный Закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»;
- 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.

Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан определяют права несовершеннолетних при осуществлении медицинского вмешательства, в том числе и биомедицинских исследований, следующим образом:

- 1) в п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» указано, что несовершеннолетние имеют право на *получение необходимой информации о состоянии здоровья в доступной для них форме*;
- 2) в этой же статье отмечено, что *несовершеннолетние старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него...*

В ст. 43 Основ законодательства РФ, в части регламентации проведения биомедицинских исследований отмечено: *«Не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке методы диагностики, лечения и лекарственные средства могут использоваться для лечения лиц, не достигших возраста 15 лет, только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей».*

Ст. 40 Федерального Закона «О лекарственных средствах» четко разъясняет проведение КИ на детях.

п.1. *Участие пациентов в клинических исследованиях лекарственных средств является добровольным.*

п.5. *Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних.*

п.6. *При проведении клинических исследований лекар-*

ственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей.

п.7. *Запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних, не имеющих родителей.*

Из международных норм следует выделить Хельсинкскую декларацию. Хельсинкская декларация гласит:

- национальный закон может одобрить проведение исследования на инвалидах, которое не принесет прямой пользы для их здоровья, в том случае если исследование полезно для лиц той же категории и когда такой же результат не может быть получен у лиц, не принадлежащих к данной категории;
- при исследованиях на душевнобольных людях подход может быть иным. Человек может принять участие в нетерапевтическом исследовании, если участие в исследовании имеет не более чем минимальный риск и не противоречит интересам личности.

С точки зрения философии, этично разрешить ребенку принять участие в исследовании только в том случае, если оно несет только минимальный риск - риск не больший, чем ожидаемый в обычных условиях.

Роль Этического комитета (ЭК).

При исследованиях на детях важнейшими целями работы ЭК являются:

- защита здоровья и прав детей при проведении исследований;
- оценка научной и клинической обоснованности исследования и важности предполагаемых результатов.

При рассмотрении Протоколов исследований, проводимых на детях, должны присутствовать специалисты, компетентные в этических, клинических и психологических вопросах педиатрии.

Этические вопросы.

Как определить, что исследование необходимо проводить на детях? Мы рекомендуем исследователям и ЭК задаться четырьмя вопросами:

1. Обосновано ли клиническое исследование, важны ли предполагаемые результаты и будут ли получены ответы на поставленные вопросы?
2. Не являются ли достаточными результаты, полученные на взрослых пациентах?
3. Допустимы ли риск и нагрузки, которым будут подвергнуты субъекты исследования?
4. Не нарушаются ли права субъектов исследования при получении согласия?

Первый вопрос относится к клиническим исследованиям в целом; три других особенно важны при исследованиях на детях и ответ на них будет зависеть от возраста ребенка.

Набор участников исследования.

Клинические исследования на детях можно инициировать лишь в тех случаях, когда необходимые данные невозможно получить на пациентах других возрастных

групп. Исследования новых методов терапии должны проводиться только на тех группах пациентов, для которых эти методы разрабатываются. Набор пациентов при проведении исследования должен основываться на добровольном согласии пациента и/или его родителей или опекунов. Расходы по возмещению ущерба и другие расходы (проживание, переезд и т.д.) должны быть компенсированы. Тем не менее, запрещается убеждение родителя или ребенка в сторону принятия решения об участии в исследовании с помощью финансовых или иных материальных механизмов. При отсутствии существенных противопоказаний необходимо стараться осуществлять набор пациентов с учетом полной демографической картины общества. Не следует привлекать к клиническим исследованиям детей, находящихся в домах для сирот, исправительных учреждениях, а также резко ограничить участие детей из социально неблагополучных семей (родители - алкоголики, наркоманы, безработные, неоднократно судимые и т.д.).

Особая защита детей включает в себя дополнительные ограничения по исследованиям с привлечением детей, находящихся на попечении государства или специализированного лечебного учреждения. ЭК может потребовать привлечения для каждого ребенка, находящегося на попечении государства, адвоката в дополнение к любому частному лицу, действующему от имени ребенка в качестве попечителя или приемного родителя.

ЭК должен уделять пристальное внимание при привлечении ВИЧ-инфицированных детей. Многие из этих детей — выходцы из социально-неблагополучных семей, другие находятся на попечении государства. ЭК должен уделять пристальное внимание группам таких детей, которым, с одной стороны, нужна особая защита, но с другой стороны, их нельзя лишать возможности участвовать в исследовании, которое потенциально может принести им пользу.

И, наконец, когда бы ни привлекались к исследованию дети из специализированных лечебных учреждений, необходимо следить за тем, чтобы они не участвовали в исследовании лишь в силу того, что они просто доступны для исследователя.

Концепция информированного согласия ребенка.

Пациенты должны участвовать в принятии решения соразмерно своему развитию и предоставлять свое согласие всегда, когда это допустимо. Родители и врачи не должны исключать детей и подростков из процесса принятия решения без уважительных причин. Доктрина информированного согласия напоминает нам об уважении прав личности на полную и точную информацию, позволяющую осуществить свое право принятия решения.

При попытках адаптировать информированное согласие для педиатрии многие разделяют мнение, что родители или опекуны ребенка вправе дать согласие за ребенка.

Исходя из того, что большинство родителей преследует, прежде всего, интересы своих детей, то такое согласие кажется вполне приемлемым. Однако, поскольку согласие содержит решение о предполагаемом вмешательстве, оно выражает нечто личное и тот, кто принимает решение, отвечает, основываясь на собственных убеждениях и ценностях. Педиатр же несет юридические и этические обязательства перед своим пациентом и должен оказать ему компетентную медицинскую помощь, основываясь на реальной необходимости для пациента, а не на том, что считает нужным кто-то еще.

Конечно, конфликтные ситуации, касающиеся интересов несовершеннолетних и выражения воли их родителей или опекунов, очень редки, ответственность педиатра перед пациентом остается независимой от желания родителей и их добровольного согласия или несогласия. Хотя врач должен стремиться получить разрешение родителей в большинстве ситуаций, он должен быть готовым добиться все же законного разрешения на вмешательство, если отказ родителей подвергает пациента несомненному и существенному риску. В ст. 33 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан указано: *«При отказе родителей или иных законных представителей лица, не достигшего возраста 15 лет, ... от медицинской помощи, необходимой для спасения жизни указанных лиц, больничное учреждение имеет право обратиться в суд для защиты интересов этих лиц»*. Правда, в российских условиях скорое выполнение этой нормы затруднено из-за процессуальных моментов гражданского судопроизводства и длительности рассмотрения вопросов в суде.

Вопрос, касающийся самостоятельности принятого решения, по-видимому, наиболее сложный. Широкое обсуждение проблемы получения информированного согласия у детей направлено, прежде всего, на защиту прав ребенка. Нюрнбергский кодекс 1947 г. гласит, что *«согласие должно быть получено от самого участника исследования и что исследователи должны лично убедиться в том, что никакого необоснованного риска не существует»*.

Современные руководства разработаны на основании Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, впервые опубликованной в 1964 г. Хельсинкская декларация гласит, что *«согласие ребенка должно быть получено в дополнение к разрешению его родителей»*. При проведении клинических исследований, так же как и в ходе медицинского лечения, основополагающим принципом является максимально возможное вовлечение и активное участие ребенка в процессе принятия решения.

Определенные трудности заключены в самом процессе получения согласия родителей на включение их ребенка в исследовательскую программу. Проблема связана не столько с уровнем сложности полученных сведений, сколько с тем, в какой степени данная информация, при этом ясно представленная, может быть понята. Этот процесс осложняется еще и тем, что для при-

нятия решения требуется определенное время, что может оказаться совершенно неприемлемым в случае острых заболеваний. Необходимо заметить, что социально менее «активные» родители легче дают согласие.

При проведении рандомизированных контролируемых исследований необходимо, чтобы предполагаемая эффективность двух различных видов лечения была одинаковой. В таких сомнительных обстоятельствах родители сталкиваются с неоднозначностью современной медицинской практики. Получить согласие на рандомизацию может оказаться очень сложной задачей.

Другая проблема заключена во взаимоотношениях лечащего педиатра и врача-исследователя. Так, по наблюдениям детского онколога, просьбы о согласии на участие ребенка в исследовании со стороны исследователя часто встречаются с негативной реакцией лечащего врача и сопровождаются комментариями такого типа: *«Делайте то, что считаете нужным. Мы не хотим нести ответственность»*. Кроме того, лечащему врачу бывает очень трудно убедить родителей и получить согласие, при этом объясняя им, что эффективность нового метода лечения еще не доказана и, так как исследование является «слепым», он не может знать, какое точно лечение будет получать ребенок. Однако, если родители Вам доверяют, то задача не кажется невыполнимой.

Существует альтернативный подход к процессу получения согласия. Можно возложить всю ответственность за убеждение родителей в этичности исследования на врачей-исследователей и этические комитеты. Здесь следует провести различие между «согласием» как осознанным разрешением и «согласием», которое скорее является уступкой. Родителям следует знать, что проведение клинических испытаний в данном лечебном учреждении не обязывает их давать свое согласие на участие. Это может помочь им поверить в то, что исследовательский проект является результатом тщательной работы высококвалифицированных профессионалов и никак не противоречит интересам ребенка. Такой подход обеспечивает родителям самостоятельность выбора, получившим информацию о том, что проводится клиническое исследование, в которое может быть включен их ребенок. Таким образом, снижается вероятность давления на родителей при принятии решения. При этом повышается потенциальная полезность исследования, а ответственность за утверждение о наличии лишь минимального риска возлагается на исследователей и Этический комитет. Некоторые исследователи выступают против обязательного получения «информированного согласия». Такой взгляд основан на предположении, что впоследствии ребенок поймет причины, побудившие родителей согласиться на участие в исследовании. Они считают, что участие в рандомизированном контролируемом исследовании можно рассматривать как вариант обычного лечения. В этом случае достаточно получить простое согласие пациента на проведение терапии. По их мнению, это

дает возможность больным в критическом состоянии получить доступ к новым методам лечения, которые, возможно, помогут не только им, но и другим пациентам в будущем.

Письменным согласием на участие в исследовании детей, не достигших 15-летнего возраста, заручаются у родителей (усыновителей) или опекунов (попечителей) ребенка, которым предоставляют:

- *письменное информированное согласие;*
- *форму разрешения на участие ребенка в исследовании, которая обсуждается с родителем/опекуном до рассмотрения данного вопроса с ребенком;*
- *свободные от родительской опеки дети (статус и возрастной ценз определяются законодательством) могут самостоятельно подписывать форму информированного согласия.*

Информация об исследовании должна быть передана детям на языке, доступном для их понимания с учетом возраста. Законодательством РФ не определен нижний предел возраста, с которого ребенку должна передаваться информация о состоянии его здоровья, но по аналогии закона нам представляется, что она может быть предоставлена ребенку с 10 лет, подобно норме ст. 57 Семейного Кодекса Российской Федерации, которая 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....»*. Подписанное информированное согласие может быть получено от детей, достигших соответствующего возраста (с 14 лет, что определяется законодательством и этическими комитетами). Данное согласие означает, что ребенок имеет право отказаться или прервать участие в исследовании в любой момент, что может быть отменено решением родителей в случаях, если отклонение от участия в исследовании может поставить под угрозу здоровье ребенка.

В некоторых случаях требование о получении родительского согласия может быть не вполне уместным. Например, при проведении исследований с привлечением подростков старшего возраста (с 15 лет), которые в соответствии с законодательством могут самостоятельно давать согласие на проведение определенного рода лечения, которое может потребовать конфиденциальности (например, лечение венерических заболеваний, наркотической зависимости или психических нарушений).

При проведении другого рода исследований (например, исследований по жестокому обращению с детьми или по безнадзорным детям) могут быть серьезные сомнения относительно того, насколько интересы родителей отвечают интересам ребенка. В подобных случаях Этический комитет должен рекомендовать применение альтернативных процедур по защите прав и ин-

тересов участвующих детей, включая назначение опекунов (попечителей) по решению суда.

Традиционно представления об информированном согласии предполагают, что оно может быть применимо к лицам, достигшим определенного законом совершеннолетия, кроме тех случаев, когда пациент признается недееспособным.

Разумеется, что доктрина «информированного согласия» может иметь лишь ограниченное применение в педиатрии. Только пациенты с адекватной способностью принимать решения и законными полномочиями могут давать свое информированное согласие. В каком же возрасте ребенок уже способен принять адекватное решение? Большинство исследовавших этот вопрос склоняются к тому, что дети в возрасте от 14 лет способны к абстрактному мышлению и их жизненный опыт позволяет им осознанно подойти к оценке риска и пользы предстоящего вмешательства. Во всех прочих ситуациях родители или опекуны, если это возможно, должны с согласия ребенка давать разрешение на проведение диагностических и лечебных мероприятий. Учитывая, что дети еще не раскрыли своих интеллектуальных и эмоциональных возможностей в полной мере и юридически не имеют право давать полноценного осознанного согласия, требуется получение согласия от родителей или юридически оформленных представителей. Необходимо определить, нужно ли получение согласия от родителей. И хотя дети могут не иметь юридической возможности давать информированное согласие, тем не менее, они могут соглашаться или не соглашаться участвовать в исследовании. Из уважения к детям как развивающимся личностям их необходимо спрашивать, хотят ли они участвовать в исследовании или нет, особенно если исследование:

- *не предусматривает вмешательства, которое может принести пользу испытуемым;*
- *дети могут понять и оценить, что означает быть добровольцем, приносящим пользу другим людям.*

В процессе получения информированного согласия несовершеннолетнего пациента должны присутствовать следующие обязательные элементы:

- соответствующие развитию сведения для понимания природы его состояния;
- рассказ о том, чего он может ожидать от диагностического или лечебного вмешательства;
- клиническая оценка понимания ситуации пациентом и факторов, влияющих на его ответ (в том числе не было ли оказано неподобающего давления для получения согласия на проведение диагностического или лечебного вмешательства);
- просьбу к пациенту выразить его готовность принять предлагаемые меры. В связи с этим последним пунктом необходимо отметить, что никто не должен выяснять взгляды больного без намерения серьезно их взвесить (принять во внимание). В ситуации, когда процедура должна быть проведена, несмотря на

возражения со стороны больного, ему необходимо сообщить об этом факте, не вводя в заблуждение о значении его точки зрения.

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

Возможны клинические ситуации, когда больной упорно отказывается от вмешательства. Чаще всего это бывает в случае клинического исследования (особенно, когда не ожидается прямого преимущества для пациента). Нежелание и несогласие больного должно быть тщательно взвешено, особенно когда планируемое вмешательство не является необходимым для больного и может быть 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. Давление и принуждение к диагностике и лечению является недопустимым, так как это противоречит Конституции РФ в части свобод и прав человека.

Согласно ст. 24 Основ законодательства РФ «несовершеннолетние старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство или отказ от него...» Информированное согласие необходимо получать в том случае, когда, по оценке ЭК, дети могут его дать. ЭК должен принимать во внимание возраст, зрелость и психологическое состояние привлекаемых детей.

Когда исследование предоставляет возможность ребенку получить прямую пользу, важную для его здоровья и благосостояния, что возможно только в процессе проведения исследования, ЭК может принять решение о том, что получение согласия ребенка необязательно. Более того, при таких обстоятельствах, даже если ребенок будет проявлять свое несогласие, с которым обычно необходимо считаться, оно может быть проигнорировано в случае положительного решения родителей при одобрении ЭК (с 15 лет мнение ребенка является определяющим). Однако при проведении исследования с применением экспериментального лечения смертельно опасных заболеваний (злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекция и др.), ЭК должен осторожно относиться к воле родителей использовать все имеющиеся методы, даже когда вероятность успеха минимальна, а причинение страданий - велико. Если ребенок не захочет подвергаться подобного рода экспериментальному лечению, то, возможно, придется сделать тяжелый выбор. В целом, если ребенок является зрелым подростком, а смерть неизбежна, воля ребенка должна уважаться.

Краткая форма информированного согласия для детей представлена ниже.

Пример краткой формы информированного согласия для детей

Дорогой друг!

Тебе предлагается принять участие в научном исследовании

(Кратко описать смысл _____)

_____)

Такое же исследование уже проводилось на взрослых людях, но молодой растущий организм значительно отличается от пожилого. Исследование даст врачам больше знаний о твоей болезни и ее лечении и поможет другим подросткам и детям с таким же заболеванием.

Участие в исследовании - дело непростое. Тебе придется чаще встречаться с врачом, проходить дополнительные обследования, сдавать анализы. (Подробно описать! _____)

_____)

Врачи, с которыми ты будешь встречаться, лучшие в своем деле. Это умные и добрые люди. Они постараются стать твоими друзьями и не портить тебе настроение. Вместе вы будете делать очень важное и нужное дело, в котором ровно половина ответственности будет лежать на тебе. Однако и половина заслуги тоже твоя.

Тебе необходимо знать, что никто не может заставить тебя участвовать в исследовании без твоего обдуманного согласия. А если ты не согласишься, никто не имеет права упрекать тебя в этом. Мы обещаем, что без твоего согласия никто, кроме родителей и врача, не узнает о твоей болезни и лечении. В любое время ты можешь отказаться продолжать участие в исследовании, и если это серьезно не угрожает твоему здоровью, мы не будем мешать тебе принимать самостоятельные решения.

Твой врач ответит на любые вопросы, которые тебя интересуют.

Оценка риска и пользы.

При оценке возможной пользы от исследовательского вмешательства ЭК должен рассмотреть возможные различия в состоянии здоровья потенциальных субъектов. Например, потенциальный субъект может являться нормальным, здоровым ребенком или ребенком, который страдает заболеванием, которое будет иметь тяжелые последствия (например, ВИЧ-инфекция или интоксикация свинцом). Таким образом, ЭК должен принимать во внимание текущее состояние здоровья ребенка и оценивать перспективу ухудшения этого состояния без исследовательского вмешательства.

Степень риска. Степень риска, которая допустима в исследованиях на детях, пока остается спорным вопросом.

Категории исследований по соотношению риск/польза. Существуют четыре категории исследований с привлечением детей, отличающиеся в зависимости от уровня риска и пользы.

1. Исследование с риском не более чем минимальным.
2. Исследование с более чем минимальным риском, но с перспективой прямой пользы для испытуемого. Исследование, относящееся к этой категории, одобряется в следующих случаях:
 - риск оправдывается ожидаемой пользой для субъекта;
 - соотношение риска/польза, по меньшей мере, является столь же благоприятным, как и при любом другом возможном подходе.
3. Исследование с риском более чем минимальным, без перспективы прямой пользы для испытуемых, но направленное на обобщение знаний о данной патологии. Исследования, относящиеся к этой категории, одобряются в следующих случаях:
 - риск лишь слегка превышает минимальный риск, т.е. риск, который вполне сопоставим с тем реальным или ожидающимся риском, с которым испытуемые сталкиваются при обычном лечении, обращении к стоматологу, в психологическом, социальном или экономическом окружении;
 - исследование, скорее всего, даст возможность обобщения и углубления знаний в области исследуемой патологии, что будет иметь большое значение для испытуемых и других пациентов в будущем.
4. Исследование, на проведение которого в ином случае получить согласие невозможно, но которое дает шанс понять, предупредить, или смягчить серьезную проблему, отрицательно воздействующую на здоровье или благосостояние детей. Исследование может быть одобрено при условии, что ЭК, после консультаций с экспертным советом, состоящим из опытных педиатров, примет решение, что исследование дает возможность углубить понимание, разработать меры по предотвращению или смягчению серьезной проблемы, отрицательно воздействующей на здоровье и благополучие детей. Этический комитет должен также прийти к выводу о том, что исследование будет осуществляться в соответствии с правильными этическими принципами.

I фаза испытания лекарственных средств.

Вопрос о I фазе испытаний лекарства заслуживает особого рассмотрения. Обычный подход к проведению исследований лекарственных средств заключается в том, что вначале исследования осуществляются на животных, затем на взрослых, детях старшего и только потом на детях младшего возраста. Однако в некоторых случаях невозможно получить необходимую информацию на основе исследований на старших возрас-

тных группах. Более того, при некоторых заболеваниях, характерных только для детей, может потребоваться проведение исследований с привлечением детей с самого начала без получения информации по старшим возрастным группам. Например, у взрослых не существует аналогичных состояний, характеризующих состояние ВИЧ-инфицированных новорожденных. При аденомиосаркоме, нейробластоме и других формах опухолей младенцы не доживают до старшего возраста. В таких случаях «тандемные» (одновременные) исследования в старших группах и у детей могут быть оправданными. Например, некоторые исследования фазы I с привлечением детей могут основываться лишь на информации по фармакологической безопасности и токсичности, но без получения окончательных данных, базирующихся на испытаниях с привлечением взрослых и детей старшего возраста.

Если ЭК одобряет проведение фазы I испытаний лекарства на детях, то в информированном согласии должны быть указаны данные о том, что известно относительно вероятности и степени возможной пользы и риска, которую может принести новый метод лечения. Прежде всего, необходимо рассмотреть возможную степень риска.

- В исследованиях, проводимых в перинатальном периоде, не должна увеличиваться вероятность преждевременных родов или рождения ребенка с низкой массой тела.
- Объем образцов крови должен быть минимальным, чтобы не вызвать у ребенка развитие анемии (у ребенка массой 600 г всего 50 мл крови).
- Процедура забора крови лучше переносится младенцами или детьми старшего возраста, которым можно объяснить ее необходимость, а для детей младшего возраста она наиболее травматична.
- Увеличение числа манипуляций, проводимых с ребенком, особенно новорожденным, повышает вероятность инфекционных осложнений.
- Попросив ребенка принять участие в исследовании по оценке предрасположенности здоровых детей к тем или иным заболеваниям в будущем (например, «практически» здоровые дети, родившиеся с низкой массой, или здоровые дети, родители которых страдают сахарным диабетом), можно посеять у него опасения, которых раньше не возникало.
- В противоположность риску исследования существует результат, полезный как для его участников, так и для других детей, которым в будущем помогут полученные данные.
- Если гипотеза, на которой базируется исследование, хорошо обоснована, то, по крайней мере у половины пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании может быть получен хороший эффект, в то время как в группе контроля не будет ухудшения по сравнению с ситуацией, когда исследование не проводилось бы вовсе.

Существуют и другие, менее очевидные, преимуще-

ства участия детей в научном проекте. Например, в онкологии показано, что в условиях клинического исследования улучшения выживаемости положительный эффект часто достигается не только в исследуемой группе, но и в группе контроля.

Нетерапевтические исследования также необходимы, хотя это больше связано с улучшением понимания патогенеза заболеваний. Центральным вопросом для рассмотрения ЭК является определение того, что представляет собой *минимальный риск*. Процедуры, которые обычно представляют собой не более чем минимальный риск для детей, это анализ мочи, получение небольших объемов крови для анализа, ЭЭГ, тест на аллергию при помощи царапины, небольшие изменения в питании или ежедневных занятиях и/или проведение стандартных психологических или учебных тестов. Однако оценка возможности и амплитуды риска могут колебаться в случае больных детей и значительно отличаться при некоторых заболеваниях и состояниях. Например, получение небольшого объема крови у ребенка, страдающего гемофилией, может представлять собой более чем минимальный риск для ребенка.

С другой стороны, можно полагать, что дети с хроническими заболеваниями уже привыкли к различного рода вмешательствам, и при их вовлечении в аналогичные исследовательские процедуры они подвергаются меньшему риску, чем дети, у которых не было такого опыта. Однако ЭК должен рассматривать, насколько исследовательские процедуры будут нагрузкой для любого ребенка вне зависимости от того, привык он к предполагаемым процедурам или нет.

Бывает сложно определить процедуры, превышающие минимальный риск, но при разборе конкретных случаев в этом нет ничего сложного. Более рискованные процедуры могут включать в себя биопсию внутренних органов, пункцию спинного мозга или применение лекарств, безопасность которых применительно к детям еще не определена.

Минимизация риска. Для минимизации риска необходимо:

- проанализировать и использовать все доклинические данные и данные по клинической безопасности исследуемых методов на примере взрослых пациентов для планирования исследования на детях;
- организовать исследования с учетом рациональной минимизации количества участников и исследовательских процедур;
- провести исследования в специализированных педиатрических центрах, имеющих опыт проведения клинических исследований с детьми.

Снижение риска развития негативных эмоций у детей, принимающих участие в клинических исследованиях. Для снижения риска развития негативных эмоций необходимо:

- составить Протоколы исследования, принимающие во внимание потребности и особенности детского возраста;

- организовать клинические исследовательские центры, предусматривающие наличие медицинского персонала, компетентного в медицинских и психосоциальных вопросах при лечении детей;
- обеспечить наличие уютной, приближенной к домашней, обстановки в помещениях, обставленных игровым оборудованием, с учетом возрастных особенностей;
- разработать особое пищевое меню;
- уменьшить состояние дискомфорта, вызванное исследовательскими процедурами, за счет опытного персонала, местной анестезии при введении внутривенного катетера, использования постоянных катетеров, вместо регулярных венопункций, рациональной минимизации количества инвазивных процедур;
- предпочтительно использование высокоинформативных неинвазивных методов диагностики.

Полезность. Положительный эффект исследования может включать:

- прямую пользу для пациентов, участвующих в исследованиях;
- получение более широких сведений о заболеваниях и методах лечения.

Рассмотрение Этическим комитетом.

Клиническое исследование на детях может рассматриваться ЭК как этически приемлемое, если:

- необходимые данные не могут быть получены на взрослых пациентах;
- исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- исследование направлено на получение важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о детских заболеваниях;
- исследование базируется на основе результатов исследований на лабораторных животных и взрослых пациентах, углубленном знании истории проблемы таким образом, что ожидаемые результаты лишь подтвердят его обоснованность;
- 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 данной патологии;
- исследователь обладает достаточной информацией о предсказуемости любых возможных неблагоприятных последствий исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия.

Заключение.

Как уже было сказано, в педиатрии часто применяются такие методы терапии, исследования по которым проводились только на взрослых. И совершенно оче-

видно встает вопрос о правомочности простого переноса результатов на детей. Наиболее простым ответом кажется предложить провести аналогичные исследования на детях. Однако если данные, полученные у взрослых, показывают однозначное преимущество лекарства перед плацебо, то имеем ли мы право повторять такое исследование? Такая дилемма каждый раз встает перед исследователями. Отсутствие подобных исследований, по-видимому, можно отнести за счет отрицательных решений этого вопроса.

Эффективность одних и тех же методов лечения может оказаться различной в зависимости от степени тяжести и стадии заболевания. Особый интерес представляют собой исследования на детях в тех случаях, когда лечение способно изменить естественное течение болезни. Таким подходом объясняется появление все новых методов лечения муковисцидоза (например, генная инженерия).

Для определения, прежде всего, безопасности и эффективности лечения важную роль играют исследования на взрослых. Однако для оценки реально значимых конечных показателей, например, таких как скорость развития дыхательной недостаточности, требуется многолетнее наблюдение за пациентами со среднетяжелым течением заболевания, у которых еще не развились необратимые поражения легких и печени.

Обсудив описанные выше проблемы, закономерно задать вопрос: «Почему же в таких областях педиатрии, как онкология и неонатология, традиционно проводят такие качественные исследования?» Дисстресс-синдром новорожденных представляет собой частое и сравнительно однородное состояние у недоношенных младенцев. Однако этого не скажешь об онкологичес-

ких заболеваниях, которые в детском возрасте встречаются довольно редко. Частота развития у детей острого лимфобластного лейкоза не превышает таковую для муковисцидоза, а прогресс в лечении лейкемии за последние тридцать лет связан, прежде всего, именно с применением результатов многоцентровых исследований.

Сейчас уже появляются приметы того, что положение меняется в лучшую сторону. Мы надеемся, что заполнение знаниями существующих пробелов в педиатрической практике поможет в планировании и проведении дальнейших исследований на должном уровне. Те, кто занимается лечением детей, обязаны постоянно совершенствовать это лечение. Один из путей достижения данной цели лежит через проведение научных исследований, однако для того, чтобы исследования были успешными, а также для преодоления проблем, о которых было сказано выше, все: и педиатры, и родители, и дети - должны осознать их исключительную важность.

Abstract

In the present article the major problem debated is ethical aspects of clinical trials in children. Is it enough to demonstrate a new method of treatment or diagnostic in studies with adults, and then to apply it in children or not. And these studies on adult age group are indispensable? The clear expertise for conducting of such studies in children in Russian Federation does not exist yet. The absence of a research work in this area can expose ill children to the greater hazard, and the scientific value of received results during clinical studies should be overridden by keeping of ethical standards, directional on protection each test, participating in similar studies.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001, №1.
2. Белоусов Ю.Б. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии // Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии». Москва, 26-28 сентября 2000 г.
3. Белоусов Ю.Б. и др. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии // Фарматека, 2001 г., №5.
4. Вольская Е.А. Материалы Международного семинара «Значение и принципы работы этических комитетов». Санкт-Петербург, 22 октября 1998 г. Фарматека № 1. 1999.
5. Конвенция по правам человека и биомедицина // Совет Европы. Страсбург. 1997 г.
6. Малышева Е.А. Основные принципы этической оценки исследований на людях // Качественная клиническая практика. 2001, №1, с. 21-30.
7. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.)
8. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека // «Еженедельник АПТЕКА», № 36 (307) от 17.09.2001 г., Киев
9. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Основные принципы этической оценки исследований на людях // «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г.
10. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований // «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г., Киев
11. О порядке испытания новых медицинских средств и методов, могущих представлять опасность для здоровья и жизни больных - Постановление бюро ученого медицинского совета от 23 апреля 1936 года // Сборник Постановлений. - Наркомздрав РСФСР. - Ученый Медицинский Совет. - М.: изд. УМС. № 1-4, с. 37-38.
12. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.)
13. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.)
14. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2000. с. 261-560
15. Рекомендации комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований // Женева. 2000.
16. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики // Европейский форум по качественной клинической практике. Брюссель. 1995, 1997.
17. Стефанов А.В., Мальцев В.И. Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств // «Еженедельник АПТЕКА», №38 (309) от 01.10.2001, Киев.
18. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18), с. 18-22.
19. Сторожаков Г.И., Малышева Е.А. Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1, с. 21-30
20. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. N 86-ФЗ
21. Хельсинкская декларация, Всемирная медицинская ассоциация, 2001 г.
22. Шамсиев Ф.С., Еренкова Н.В. Этика и деонтология в педиатрии. М.: «Вузовская книга», 1999.

Применение анализа «затраты-эффективность» для выбора препаратов из группы аналогов

А. С. Бекетов
г. Москва

Проведение лекарственной терапии определенного заболевания или состояния включает выбор одного препарата из нескольких альтернативных. Целью такого выбора является использование препарата, обладающего приемлемой (не всегда самой высокой) эффективностью и по возможности наименьшей стоимостью. К идеальному препарату (если таковой существует) относится лекарство, являющееся одновременно самым эффективным и наиболее приемлемым по цене из всех аналогов. Наоборот, самый дорогой и наименее эффективный препарат является заведомо неподходящим. Выбор усложняется, если какой-либо препарат одновременно оказывается менее эффективным, но более дешевым, или более эффективным, но и более дорогим. Как решить, стоит ли повышенная эффективность тех дополнительных затрат, которые необходимо заплатить за более дорогой препарат? Оправдана ли экономия при покупке более дешевого препарата его более низкой эффективностью? Фармакоэкономический анализ — это инструмент, помогающий сделать выбор в таких ситуациях путем определения препарата, обладающего наибольшей эффективностью в расчете на единицу стоимости.

В анализе «затраты-выгода» (Cost-Benefit Analysis/СВА) проводится измерение и сопоставление сразу всех имеющихся выгод путем перевода их в денежные единицы. Анализ «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis/СЕА) одномоментно оценивает только один показатель эффективности. В этом анализе цена препарата делится на неценовой показатель эффективности, выраженный, например, в единицах снижения артериального давления, снижения смертности, увеличения количества вылеченных больных. Целью анализа является выбор препарата с наименьшим отношением цены к эффективности.

Некоторые критерии, которые могут использоваться для сравнения эффективности аналогичных препаратов, приведены ниже. Выбор измеряемого показателя зависит от масштаба анализа (например, для одного больного, в рамках больницы или всего общества), от предпочтений координатора исследования, сложности получения информации о тех или иных показателях эффективности, от особенностей популяции больных в клинике, где проводится исследование, а также от конкретных целей выбора препарата (например, если выбор проводится с целью перевода больных с внутривенного на пероральный прием лекарства или с целью расширения применения препарата в амбулаторных условиях, то в качестве показателя эффективности может использоваться переносимость препарата больными и приемлемость лечения).

Для примера необходимо разъяснить основные представления о соотношении «затраты-эффективность» и цене одной сохраненной жизни. Допустим, существует три альтернативных препарата, каждый из

которых спасает жизнь больных. Предположим, что единственным различием эффективности препаратов является неравенство в количестве спасенных жизней.

Препарат А одновременно и самый дорогой и наименее эффективный, поэтому он не является предпочтительным. Препарат В имеет наименьшее соотношение «затраты-эффективность». По-видимому, следовало бы выбрать его. Но что можно сказать о препарате С, если соотношение «затраты-эффективность» у него выше, чем у препарата В, но он спасает больше жизней (табл. 1).

Используя простую формулу, легко рассчитать дополнительную цену одной лишней единицы эффективности: следует разделить разницу цены препаратов на разницу их эффективности. В данном случае это $(\text{€}22\,000 - \text{€}6\,000) / (5 - 3 \text{ жизни}) = \text{€}8000$ за каждую спасенную жизнь. Другой способ расчета: предположим, что 100 больных получали препарат С вместо препарата А. В этом случае будет спасено две дополнительные жизни, цена одной спасенной жизни составит €8000.

Однако даже при прямой экономической выгоде, каждая больница должна решать вопрос экономической приемлемости того или иного вида лечения индивидуально. В каждом случае, когда за некоторую цену можно получить дополнительный эффект, приходится решать, насколько эта цена «справедлива». По мнению некоторых зарубежных фармакоэкономистов и работников здравоохранения, с точки зрения общества, приемлемой ценой является цена до €30 000 в год за каждую спасенную жизнь. В нашем примере, если пациент, получающий препарат С, прожил более 5 лет, цена его жизни составит $\text{€}8000 / 5 \text{ лет} = \text{€}1600$ в год, т.е. разумная цена.

**Некоторые характеристики и эффекты
препаратов, которые могут быть сопоставлены при анализе «затраты-эффективность»**

Характеристики:

- способ применения;
- частота или длительность применения;
- количество показаний к применению, одобренных разрешительными органами;
- пути выведения из организма;
- количество известных лекарственных взаимодействий или взаимодействий с пищевыми продуктами.

Эффекты:

- снижение смертности;
- снижение частоты побочных эффектов (тошнота, головная боль, седативное действие, антихолинергическое действие);
- повышение частоты излечения бактериальных, грибковых или вирусных инфекций;
- снижение частоты хронических и инвалидизирующих заболеваний (инсульт, застойная сердечная недостаточность, эмфизема);
- улучшение лабораторных функциональных показателей печени, легких, почек;
- улучшение основных лабораторных показателей (артериальное давление для гипотензивных препаратов, уровень холестерина для гиполипидемических препаратов, уровень сахара в крови для пероральных антидиабетических препаратов);
- улучшение качества жизни (улучшение переносимости физической нагрузки, ослабление депрессии и боли, улучшение других психосоциальных показателей);
- улучшение переносимости препарата больными.

Отдельно следует решать вопрос о наиболее тяжелых больных, которые в течение одного года проводят в отделении реанимации. Стоит ли платить €8000 за такую жизнь? Это сложный вопрос, но фармакоэкономический анализ может по крайней мере показать размер сумм, которые должны быть заплачены за дополнительную единицу эффективности.

Обычно публикуемые в литературе данные о смертности представлены в виде процента выживаемости больных. Самый простой способ сравнить соотношение «затраты-эффективность» для двух препаратов - предположить, что их принимали 100 человек и рассчитать затраты и эффект для этих пациентов. Например, препараты А и В стоят соответственно €100 и €150 и обеспечивают выживаемость соответственно 80 и 90% больных. Если эти препараты получали все 100 пациентов, то затраты на препарат А составят €10 000 и будет спасено 80 больных. Затраты на препарат В составят €15 000 и будет спасено 90 больных. Разница соотношений «затраты-эффективность» составит $(€15\,000 - €10\,000)/(90-80 \text{ жизней}) = €500$ за одну спасенную жизнь.

Этапы проведения анализа. Прежде чем применять фармакоэкономический анализ для выбора препаратов из группы аналогов, следует напомнить этапы прове-

дения анализа «затраты-эффективность». Это:

- определение масштаба анализа;
- выделение сравниваемых препаратов;
- выяснение цены каждого препарата;
- выбор показателя эффективности, по которому препараты будут сравниваться;
- определение эффективности каждого препарата с помощью информации из других исследований или внутренней информации вашего лечебного учреждения;
- расчет отношения «затраты-эффективность» для каждого препарата. При необходимости проводят анализ чувствительности метода;
- сравнение разницы соотношений «затраты-эффективность» для анализируемых препаратов;
- выбор оптимального препарата.

Использование СЕА для выбора препарата из группы аналогов. Рассмотрим этапы проведения анализа «затраты-эффективность» на конкретном примере для выбора лекарства, предотвращающего послеоперационную рвоту. В табл. 2 приведены необходимая информация и сводка анализа «затраты-эффективность» для трех гипотетических препаратов, имеющих различные схемы применения, цену и эффективность.

После определения масштаба измерения затрат и

Таблица 1

Сравнение соотношения «затраты-эффективность» для трех условных препаратов

Препарат	Цена лечения 100 больных, €	Кол-во спасенных жизней при лечении 100 больных	Соотношение «затраты-эффективность», (€1 за одну спасенную жизнь)
А	30 000	1	30 000
В	6000	3	2000
С	22 000	5	4500

Таблица 2

Анализ применения трех противорвотных препаратов

Препарат	Кратность введения, р/сут	Способ введения	Стоимость применения в сут, €	Эффективность снижения частоты случаев тошноты, %
X	2	Медленная в/в инфузия через инфузомат, с приготовлением раствора	22,00	90-100
Y	3	Медленное в/в введение, не требует разведения	13,50	80-90
Z	4	В/м	2	70-95

Таблица 3

Анализ эффективности трех противорвотных препаратов

Препарат	Эффективность снижения частоты случаев тошноты, %	Количество предотвращенных случаев тошноты
X	90-100	4,5-5 (ср.4,75)
Y	80-90	4-4,5 (ср.4,25)
Z	70-95	3,5-4,75 (ср.4,13)

выгод собирают данные о стоимости приобретения и применения каждого препарата и отмечают частоту их введения.

На основании предполагаемого количества дней в году, в течение которых пациенты после операции будут получать противорвотные препараты, рассчитывают стоимость годового применения препарата. В данном примере, исходя из теоретического количества операций в году, предполагается 15 000 послеоперационных человеко-дней. Анализ выборки историй болезни послеоперационных больных показывает, что у больных, не получавших никаких противорвотных препаратов, происходит в среднем 5 эпизодов рвоты в день.

Показателем эффективности выбранных для данного примера препаратов является снижение количества эпизодов рвоты. Информацию об этом эффекте анализируемых препаратов получают из имеющейся медицинской и фармацевтической литературы. Если позволяют время и возможности, лучше получать такую информацию путем проведения ретроспективного или проспективного исследования реального характера использования препаратов и результатов этого использования конкретно в вашей больнице.

В нашем примере препарат X стоимостью €6,00 за дозу применяют путем медленной инфузии дважды в день. Затраты на применение препарата также включают стоимость инфузионной системы, использование инфузомата и затраты времени на подготовку к инфузии (основываясь на средней почасовой зарплате медицинского персонала) и составляют €5,00 на 1 дозу. Этот препарат снижает частоту случаев тошноты на 90-100%.

Препарат Y может вводиться путем медленной инъекции и не требует разбавления. Он стоит €2,00 за дозу и должен вводиться три раза в день. Стоимость применения препарата включает затраты времени медсестры на проведение инъекции (€2,50, исходя из средней зарплаты медсестры и среднего времени инъекции). Этот препарат умеренно эффективен и снижает частоту случаев тошноты на 80-90%.

Препарат Z стоит недорого (€0,25 за дозу), применяется 4 раза в день, затраты на применение включают только стоимость шприца и иглы (тоже €0,25 за дозу). Эффективность снижения частоты случаев тошноты колеблется от 70 до 95%.

Следующим шагом проведения анализа «затраты-эффективность» является перевод эффективности препаратов, выраженной в процентах, в количество случаев тошноты, предотвращаемых ежедневно. Для этого умножают 5 случаев тошноты в день на процент эффективности (табл. 3).

Затем рассчитывают соотношение «затраты-эффективность» или затраты на один предотвращенный случай тошноты путем деления общей стоимости применения препарата в день на количество ежедневно предотвращаемых случаев тошноты для данного препарата.

Таблица 4

Анализ «затрат-эффективности» трех противорвотных препаратов

Препарат	CER, €
X	4,4-4,8
Y	3,0-3,7
Z	0,42-0,57

Примечание:

расчет производился по формуле $CER = C/Ef$, где

CER — коэффициент эффективности затрат;

C — стоимость применения препаратов в сутки (табл. 2);

Ef — количество предотвращенных случаев тошноты (табл. 3)

В результате оказывается, что препарат имеет наилучшее соотношение «затраты-эффективность» - от €0,42 до €0,57 за один предотвращенный случай тошноты (табл. 4).

Некоторые фармакоэкономисты могут завершить на этом анализ и выбрать препарат Z, рекомендуя клинике заменить препарат X или Y на препарат Z. Однако перед окончательным отказом от применения препаратов X и Y следует сделать еще один шаг.

Даже если препараты X и Y имеют лучшее соотношение «затраты-эффективность», администрация ле-

чебного учреждения может предпочесть заплатить более высокую цену, если это позволит сэкономить средства в какой-то другой области системы здравоохранения конкретной больницы. Если каждый случай тошноты требует проведения дополнительных медицинских мероприятий или замедляет выписку пациента из клиники, лечебное учреждение несет дополнительные расходы. Затем рассчитывается разница соотношений «затраты-эффективность» для препаратов Z и X или Y для определения цены достижения более высокого эффекта этих препаратов. Иногда проводят анализ чувствительности метода, принимая во внимание при расчетах наилучшую эффективность препарата Z и наихудшую эффективность препаратов X и Y (и наоборот) и определяя, насколько это влияет на результат анализа.

Один из способов расчета разницы соотношений «затраты-эффективность» производится по следующей формуле. Разницу суточных затрат на применение двух препаратов делят на разницу эффективности препаратов.

$$(C_X - C_Z) / (Ef_X - Ef_Z), \text{ где}$$

- C_X — стоимость применения препарата X в сутки (табл. 2);
 C_Z — стоимость применения препарата Z в сутки (табл. 2);
 Ef_X — среднее количество предотвращенных случаев тошноты на препарате X (табл. 3);
 Ef_Z — среднее количество предотвращенных случаев тошноты на препарате Z (табл. 3).

Например, при использовании средних значений эффективности препаратов X и Z это дает €32,26 за один предотвращенный случай тошноты (€22,00/сут - €2,00/сут)/(4,75 случая в день - 4,13 случая в день). Эти €32,26 являются дополнительной ценой, которую клиника заплатит за предотвращение одного случая тошноты, что даст снижение количества случаев тошноты до 9300 случаев в год (15 000 человеко-дней x [4,75 - 4,13 случая в день]).

При использовании средних значений эффективности препаратов Y и Z это дает €46 за один предотвращенный случай тошноты (€13,50/сут - €2,00/сут)/(4,25 случая в день - 4,13 случая в день). Эти €46 являются

дополнительной ценой, которую клиника заплатит за предотвращение одного случая тошноты, что даст снижение количества случаев тошноты до 1800 в год (15 000 человеко-дней x [4,25 - 4,13 случая в день]).

Основываясь на данных этих расчетов, можно сделать выводы, что препарат X имеет лучшую клиническую эффективность; препарат Z имеет лучший коэффициент «затраты-эффективность»; но несмотря на это, препарат Y (хотя и обойдется клинике дороже) позволит значительно уменьшить количество эпизодов тошноты (до 1800 в год!).

Теперь нужно решить, насколько эти цены разумны для предотвращения одного дополнительного случая тошноты. Как это можно сделать? Один из путей - сопоставить эти цифры с затратами лечебного учреждения, связанными с дополнительным эпизодом рвоты, например с увеличением срока пребывания больного в послеоперационной палате, с проведением медицинских мероприятий и даже со стоимостью дискомфорта больного.

Заключение. Анализ «затраты-эффективность» - это фармакоэкономический инструмент, помогающий выбрать препарат из группы аналогов, основываясь на минимальном соотношении «затраты-эффективность». Если какой-либо препарат имеет более высокое соотношение «затраты-эффективность», но при этом и более эффективен, рассчитывают дополнительные затраты, связанные с повышением эффективности на одну единицу, и решают, насколько эта цена разумна для получения дополнительного эффекта.

Abstract

The choice for therapy of certain diseases or medical conditions involves selecting of drug from among alternatives. The aim is to select the agent that provides an acceptable (but not necessarily the highest) level of effectiveness at the lowest possible cost. Sometimes the decision process is not difficult. The ideal drug to select is the one that is both least expensive and most effective among alternative agents. Conversely, a drug not to select is one that is most expensive and least effective. The decision process gets hard when a drug is either less expensive and less effective or more expensive and more effective.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B. *et al.* Cost-effectiveness in health and medicine, 1996, NY, Oxford University Press.
2. Быков А.В., Загорский А.П. Формуляр как основа рационального фармацевтического менеджмента // Фармация. 1996. №3. с.9-13.
3. Воробьев П.А., Валков А.И., Якимов О.С. и др. // В кн.: Фармакоэкономика в России. Первый опыт: М.: Ронк-Пуленк Рорер, 1998, с. 7-9
4. Кобина С.А. Экономика здравоохранения. Введение в фармакоэкономику // Ремедиум. 1999, с. 38-44.
5. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б.Белюсова. М., 2000, с. 223-260.
6. Чурилин Ю.Ю. Особенности расчета стоимости лекарственной терапии в фармакоэкономическом анализе // Качественная клиническая практика. 2001, №2, с. 63-66.
7. Чурилин Ю.Ю. Типы и методы проведения научного анализа исходов // Качественная клиническая практика. 2001, №1, с. 65-75.
8. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) // Под ред. П.А. Воробьева. М., 2000, с. 28-48.

Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных

Е.М. Лукьянова

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Применение антибактериальных препаратов является основной причиной возникновения заболеваний для всех возрастных групп. Повреждение почек происходит посредством двух основных механизмов, в частности напрямую и при помощи иммунологических медиаторов. Для некоторых антибиотиков (аминогликозиды и ванкомицин) нефротоксичность, обратимая после отмены препарата, является очень частым побочным эффектом, вплоть до возникновения острой почечной недостаточности, частота возникновения которой в настоящее время возрастает. Антибактериальные препараты очень часто используются в неонатальном периоде, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении.

Определение ранних неинвазивных маркеров повреждения почки (микроглобулины в моче, белки и факторы роста) очень важно до тех пор, пока значения традиционных лабораторных параметров нефротоксичности отклоняются от нормы лишь при наличии существенного повреждения почек.

В настоящее время часто используются аминогликозиды и гликопептиды в качестве монотерапии или в комбинации, несмотря на их низкий терапевтический индекс. Нефротоксичность может быть вызвана β -лактамами и родственными соединениями. Потенциальная возможность для возникновения нефротоксичности распределяется в отношении препаратов следующим образом: карбапенемы > цефалоспорины > пенициллины > монобактамы. Цефалоспорины третьего поколения нередко используются у новорожденных.

Нефротоксичность других классов антибактериальных препаратов не обсуждается либо потому, что они назначаются новорожденным при исключительных обстоятельствах, например хлорамфеникол или ко-тримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол), либо потому, что они не связаны с возникновением значительной нефротоксичности, например макролиды, клиндамицин, хинолоны, рифампицин и метронидазол.

При выборе антибактериальной терапии у новорожденных должны быть учтены следующие параметры: нефротоксичность антибиотиков, антибактериальный спектр действия, фармакокинетика, эффект после применения, клиническая эффективность, профиль основных побочных эффектов и стоимость лечения.

Основными причинами повреждения почки являются существенная нефротоксичность некоторых антибактериальных препаратов, преобладающая почечная экскреция большинства антибиотиков, высокий почечный кровоток и высокая степень специализации клеток канальцев. Антибиотики могут оказывать повреждающее действие на почки при помощи двух механизмов. Прямой тип повреждения (наиболее частый)

является дозозависимым, часто с незаметным началом (симптомы часто не определяются на ранних стадиях), и характеризуется некрозом части клеток проксимальных канальцев почки. Патологические изменения в тяжелых случаях соответствуют картине острого тубулярного некроза, что является типичным для повреждения в результате воздействия аминогликозидов и гликопептидов. У новорожденных отмечается именно такой тип повреждения.

Иммунологически опосредованный тип повреждения не зависит от дозы препарата и обычно возникает остро, сопровождаясь аллергическими проявлениями. Гистологически характеризуется наличием инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток, плазматических клеток и иммуноглобулина IgE [3]. Реакция гиперчувствительности может возникать посредством клеточных механизмов (наиболее часто),resultируя в острый тубуло-интерстициальный нефрит, либо при помощи гуморальных механизмов (менее часто), результатом чего является фокальный гломерулонефрит [3]. Подобное повреждение типично для пенициллинов и очень редко встречается у новорожденных [5]. Цефалоспорины могут усиливать повреждение, причиненное и прямым, и иммунологически опосредованным путем [3, 4].

Нельзя не отметить, что развитие нефропатии, вызванной приемом лекарственных препаратов, полностью отличается от такового при идиопатической нефропатии. Действительно, повреждения почек обычно угасают при отмене препарата [1]. Однако повреждение функции почек может нарушать фармакокинетику антибиотиков, снижая почечную экскрецию и образуя опасный порочный круг. Возможным последствием может оказаться вовлечение других органов, таких как орган слуха, развитие острой почечной недостаточности.

В трети случаев у взрослых ОПН вызвана приемом антибактериальных препаратов. При отсутствии систе-

матических эпидемиологических данных по возникновению ОПН у новорожденных, частота возникновения возросла в 8 раз за последние 10 лет и у новорожденных, и у детей всех возрастов [6-8]. Неясной остается роль антибиотиков в возникновении нефротоксичности, так как антибиотики назначаются тем новорожденным, которые часто серьезно больны, у которых имеются гемодинамические нарушения и/или электролитные расстройства, являющиеся сопутствующими факторами в возникновении почечных нарушений.

Антибактериальные препараты довольно часто используются в неонатальном периоде. У новорожденных с очень низкой массой при рождении применение антибиотиков распространено очень широко - до 98,8% новорожденных [7], и эта группа пациентов может быть исключительно склонна к возникновению повреждения почек. Таким образом, неонатальный возраст может быть фактором риска для развития нефротоксичности, вызванной приемом антибактериальных препаратов, и он становится тем более значимым, чем больше степень недоношенности [9]. Многие исследователи утверждают, что повреждение почек, вызванное приемом антибактериальных препаратов (особенно аминогликозидов или гликопептидов), встречается реже и протекает менее тяжело у новорожденных, чем у взрослых.

В данное время существуют три общепринятые гипотезы: (1) индекс «отношение почечного объема к объему тела» выше у новорожденных; (2) у новорожденных достигается меньший захват антибиотика проксимальными канальцами из-за неполного созревания канальцев; (3) не созревшие почки менее чувствительны к токсическому агенту [2, 9]. Важно подчеркнуть, что отработка дозы препарата всегда должна быть проведена у пациентов с повреждением функции почек до того, как накопление антибактериального препарата может привести к усилению почечных и внепочечных побочных эффектов [8, 9].

Определение и оценка нефротоксичности

Определение нефротоксичности хорошо разработано для аминогликозидов и может быть использовано для других антибиотиков. Нефротоксичность, вызванная приемом аминогликозидов, изначально была определена клинически как увеличение уровня сывороточного креатинина более чем на 20% по сравнению с изначальным уровнем [17]. Позднее нефротоксичность была определена более детально: увеличение уровня сывороточного креатинина на $\geq 44,2$ $\mu\text{моль/л}$ (0,5 мг/дл) у пациентов с изначальным уровнем креатинина ≤ 265 $\mu\text{моль/л}$ (3 мг/дл), и увеличение уровня сывороточного креатинина на ≥ 88 $\mu\text{моль/л}$ у пациентов с изначальным уровнем креатинина > 265 $\mu\text{моль/л}$ (3 мг/дл) расценивалось как показатель нефротоксического действия назначенного препарата [9].

Тем не менее, традиционные лабораторные параметры нефротоксичности, такие как уровень сывороточ-

ного креатинина, азот мочевины и показатели анализов мочи, имели отклонения от нормы только при наличии существенного повреждения почки [9]. Недавно у новорожденных был выделен новый показатель цистатин С, который является маркером функции клубочков в период отсутствия увеличения креатинина [10, 11]. Биомаркеры нефротоксичности в моче (микроглобулины, белки и факторы роста) используются в неонатологии для ранней неинвазивной идентификации повреждения почечных канальцев, возникающего в случае применения антибактериальной терапии. Более того, они помогают в определении степени повреждения и мониторинге времени прохождения.

Функциональные повреждения канальцев. Микроглобулины мочи, β_2 -микроглобулин, α_1 -микроглобулин [13-15] и ретинол-связывающий белок [16] являются белками с низким молекулярным весом (< 33000 D), фильтруются клубочками и практически полностью реабсорбируются и катаболизируются на уровне клеток проксимальных канальцев [12]. Поэтому в норме только небольшое количество микроглобулинов определяется в моче. В случае нарушения функции канальцев снижается количество реабсорбируемых микроглобулинов и повышается уровень микроглобулинов в моче. Данные параметры были измерены также в амниотической жидкости и моче плода для определения функции почечных канальцев у плода [17-19]. Измерение α_1 -микроглобулина предпочтительнее измерения β_2 -микроглобулина ввиду того, что измерение вышеуказанного не учитывает наличия внепочечных факторов и/или кислого pH мочи [19].

Структурные повреждения канальцев. Структурные повреждения диагностируются путем измерения уровней ферментов в моче, антигенов проксимальных (таких как аденозин дезаминаза связывающий белок) [20] и дистальных канальцев, а также фосфолипидов (общее количество и фосфатидилинозитол) [21, 22].

Наиболее важными ферментами являются N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (ЕС: 3.2.1.30), присутствующий в лизосомах, и аланин аминопептидаза (ЕС: 3.4.11.2), находящийся в щеточной кайме клеток канальцев. Ввиду их большого молекулярного веса (136 000 и 240 000 D соответственно) они не фильтруются клубочками. При наличии интактной функции клубочков высокие уровни аланин аминопептидазы и активность N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче появляются исключительно при повреждении почечной паренхимы.

Устранение почечной недостаточности. Устранение почечной недостаточности осуществляется факторами роста, представляющими собой полипептиды или белки, которые регулируют основные моменты клеточной пролиферации через аутокринные и/или паракринные механизмы [23]. Особенно важным является эпидермальный фактор роста (молекулярный вес - 6045 D), вырабатываемый клетками петли Генле и дистальных канальцев [23]. Уровни эпидермального фактора роста в моче снижаются в случае острой или хронической

почечной недостаточности, их увеличение после повреждения почек является прогностическим показателем уровня и степени восстановления функции почек [23]. Другими важными факторами являются инсулиноподобный фактор роста (ИФР)-1 и ИФР-2, трансформирующий фактор роста (ТФР)- α и ТФР- β и белок Тэм-Хорсфола [5].

Аминогликозиды

Аминогликозиды все еще продолжают использоваться, несмотря на их низкий терапевтический индекс. В неонатологии в настоящее время комбинация ампициллин плюс аминогликозид предлагается в качестве терапии первого выбора для эмпирического лечения в начале бактериальной инфекции [24], и большое количество новорожденных получают терапию аминогликозидами [5, 25]. Например, приблизительно 85% всех новорожденных получали антибиотик нетилмицин [26].

Приблизительно 50% случаев острой почечной недостаточности, возникших в стационаре при приеме лекарственных препаратов у пациентов всех возрастов, приходится на прием аминогликозидов. У 6-26% пациентов развивалась острая почечная недостаточность при приеме гентамицина. В структуре острой почечной недостаточности, возникшей при приеме антибиотиков, 80% приходится на недостаточность, возникшую при приеме аминогликозидов (60% при лечении одним препаратом и 20% при комбинации с цефалоспорином).

Повреждения клубочков во время терапии аминогликозидами возникли у 3 - 10% [45] взрослых пациентов (и до 70% у пациентов с высоким риском) [30] и у 0 - 10% новорожденных [1]. Повреждения канальцев наблюдались у 50-100% и взрослых, и новорожденных, получавших аминогликозиды, несмотря на индивидуальный терапевтический мониторинг лекарственного препарата. А уровни N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче увеличивались до 20 раз по сравнению с изначальными уровнями у взрослых и до 10 раз у новорожденных [12].

Аминогликозиды практически полностью экскретируются путем клубочковой фильтрации. В клетках проксимальных канальцев происходит взаимодействие аминогликозидов со щеточной каймой, что вызывает нарушение нормальной реабсорбции белков в канальцах. В частности, аминогликозиды связываются с гликопротеином 330, рецептором на клетках проксимальных канальцев, которые являются медиаторами клеточного захвата и токсичности аминогликозидов [28]. Клинически аминогликозид-индуцированная нефротоксичность характеризуется асимптоматическим подъемом уровня сывороточного креатинина, который происходит после 5 - 10 дней лечения, и возвращается к норме в течение нескольких дней после прекращения терапии [29]. Обычно у пациентов не наблюдается олигурии, хотя реже могут наблюдаться более серьезные нарушения, особенно когда имеются сопутствующие повреждения почки [29]. Появление белков с низ-

ким молекулярным весом и ферментов в моче является находкой, которая может предвосхитить повышение уровня креатинина в сыворотке [29]. В частности, повышение уровня белков в моче оказывается первым определяемым показателем в развитии почечной недостаточности, вызванной действием аминогликозидов [5].

В клетках проксимальных канальцев аминогликозиды накапливаются в лизосомах, где они связываются с фосфолипидами. Лизосомальные фосфолипиды высвобождаются при разрыве лизосомы, нарушается митохондриальное дыхание, происходит нарушение синтеза белков эндоплазматическим ретикуломом и угнетение работы натриево-калиевого насоса. Последующие структурные повреждения могут привести к некрозу клетки, что можно увидеть при световой (скопление многослойных мембранных структур: миелоидные тельца) или электронной микроскопии.

Аминогликозиды также ингибируют процессы восстановления клетки при повреждении. Было обнаружено снижение уровня эпидермального фактора роста у новорожденных, получающих тобрамицин, при отсутствии терапевтического лекарственного мониторинга препарата [5].

Была высказана гипотеза о том, что почка новорожденного имеет низкую восприимчивость к развитию аминогликозид-индуцированной нефротоксичности. Однако трансплацентарные эффекты гентамицина на клетки проксимальных канальцев почки у крыс, которым гентамицин вводился внутриматочно (снижение на 20% окончательного количества нефронов, задержка созревания фильтрационного барьера в клубочках и протеинурия) [30], свидетельствуют о том, что требуется осторожность в назначении аминогликозидов, действию которых подвергаются незрелые почки, особенно в первые дни жизни.

Факторы риска, связанные с аминогликозидами.

Степень токсичности. Аминогликозиды могут быть распределены в следующей последовательности по склонности оказывать токсический эффект на клубочки: гентамицин > тобрамицин > амикацин > нетилмицин. Высокая переносимость нетилмицина почечными канальцами у взрослых также наблюдалась у новорожденных, когда степень структурных повреждений почки измерялась по уровню белков в моче [31], но не когда фосфолипиды в моче использовались в качестве индикатора [31]. Однако ни один из аминогликозидов не был признан менее нефротоксичным, чем остальные [29].

Режимы приема препарата. Хотя аминогликозиды обычно назначаются ежедневно в два или три приема, серия данных предполагает, что применение препарата один раз в день в более высокой дозировке обеспечивает преимущества в отношении эффективности, безопасности для организма в целом и отдельно для почек. Экспериментально режимы назначения аминогликозидов (продолжающаяся или прерывная инфузия) влия-

ют на кинетику накопления аминогликозидов, несмотря на их нефротоксичность. Гентамицин и нетилмицин могут накапливаться в почках. Накопление гентамицина и нетилмицина в мозговом веществе почки значительно ниже в том случае, если доза препарата дается через большие временные промежутки, предпочтительно один раз в день. Prins et al. [32] при проведении популяционного исследования, включавшего 1250 пациентов, показали, что существует разница в 5 раз в отношении нефротоксичности при приеме гентамицина между режимами приема препарата: один раз и три раза в день (5% пациентов получали всю дозу за один прием в день и 24% пациентов несколько раз в день). В других 12 исследованиях у 1250 пациентов, получавших различные аминогликозиды, статистически значимой разницы не наблюдалось, хотя тенденция к снижению нефротоксичности появилась при назначении препарата один раз в день [29].

Тобрамицин, напротив, не накапливается в почках. Кинетика накопления амикацина в почках носит смешанный характер, накапливаясь при низких сывороточных концентрациях, и не накапливаясь при высоких, что подтверждено клиническими исследованиями. Напротив, у 105 доношенных и недоношенных новорожденных в первые 3 мес жизни, получавших гентамицин путем постоянной или прерывной инфузии, при приеме такой же ежедневной дозы не было найдено значительных различий в отношении ферментурии (аланин аминопептидаза и N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза) [35]. Более того, не было найдено существенных различий для экскреции с мочой аланин аминопептидазы у 20 доношенных новорожденных (в первые 3 мес жизни), получавших такую же дозу аминогликозида с режимом приема два или один раз в день [36].

У взрослых результаты недавно проведенной серии мета-анализов, в которых сравнивался режим приема препарата один раз в день и режим приема несколько раз в день, показали, что первый режим также эффективен и потенциально менее токсичен, чем последний [35-37]. Напротив, результаты недавнего обзора режима приема аминогликозидов у взрослых один раз в день показали, что эта схема приема препарата не оказалась более эффективной или менее токсичной [27]. По мнению авторов данного обзора, важность назначения аминогликозидов один раз в день для уменьшения токсических эффектов данных препаратов в неонатальном периоде требует дальнейшего исследования.

Высокие остаточная и пиковая концентрации. В настоящее время обсуждается вопрос о возможности уменьшения нефротоксичности при помощи терапевтического мониторинга лекарственного препарата. Появление повышения сывороточных остаточных концентраций в течение продолжительного периода (достигнутых при назначении режима приема несколько раз в день) с большей вероятностью вызывает нефротоксичность (и ототоксичность), чем появление транзиторных, высоких пиковых концентраций, достигнутых после назначения режима приема препарата 1 раз в

день. Хотя высокие пиковая и остаточная концентрации, похоже, коррелируют с токсичностью, они все же могут быть слабыми предвестниками нефротоксичности у многих пациентов. Многие исследователи связывают нефротоксичность с высокими остаточными концентрациями (измеряется сразу после приема предыдущей дозы аминогликозида) [5].

Пролонгированная терапия. В исследованиях у взрослых случаи возникновения нефротоксичности, вызванной приемом аминогликозидов, могут варьировать от таких незначительных значений, как 2 - 4%, до таких значений, как, приблизительно, 55% пациентов, в соответствии с длительностью лечения. Было отмечено увеличение риска возникновения нефротоксичности с увеличением сроков лечения (более 10 дней) [38].

Факторы риска, связанные с сопутствующей патологией

Клинические состояния, наиболее часто наблюдаемые у новорожденных, могут усиливать нефротоксичность, вызванную аминогликозидами. Гипоксия новорожденных вызывает почечный дистресс у 50% новорожденных [38,39]. У новорожденных с асфиксией уровень ретинол-связывающего белка в моче служит показателем, предвосхищающим развитие острой почечной недостаточности [46]. Исследования с β_2 -микроглобулином демонстрируют, что неонатальная аноксия и применение аминогликозидов имеют взаимно потенцирующий эффект.

Респираторный дистресс-синдром и ИВЛ оказывают хорошо известное негативное влияние на почки. Эти эффекты усиливаются применением аминогликозидов [5]. У новорожденных с гипербилирубинемией билирубин и его фотопроизводные, а также использование аминогликозидов приводят к увеличению повреждающего влияния на почки (ориентируясь на ферментурию). Данные повреждающие эффекты ожидаются как результат влияния каждого фактора в отдельности, вероятно, путем влияния на сами клетки-мишени (окислительное фосфорилирование) [40].

Сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, связан с аминогликозид-индуцированным поражением почек, особенно в условиях почечной гипоперфузии, лихорадки и эндотоксемии [40].

Электролитные нарушения (гиперкальциемия или истощение запасов калия и магния) у новорожденных могут являть собой дополнительный риск возникновения аминогликозид-индуцированной нефротоксичности [5]. С другой стороны, терапия аминогликозидами у недоношенных новорожденных может запустить порочный круг [41], провоцируя увеличение экскреции натрия и магния.

Остается неясным, действительно ли лежащая в основе почечная недостаточность предрасполагает к возникновению аминогликозид-индуцированной нефротоксичности или же просто облегчает ее определение. Вышеуказанная гипотеза не была подтверждена [29].

Фармакологические факторы риска

Нефротоксичность, возникшая в результате комбинированного использования аминогликозидов и цефалоспоринов, достаточно широко освещена в литературе, однако какое-либо определенное заключение не было достигнуто [29].

Использование индометацина могло бы увеличить аминогликозид-индуцированную нефротоксичность двумя способами: (1) путем увеличения обеих пиковой и остаточной концентраций аминогликозидов, (2) путем блокирования синтеза простагландина E_2 в моче, а также (3) путем блокирования сосудорасширяющей субстанции, которая обычно вырабатывается при развитии аминогликозид-индуцированной нефротоксичности. У крыс, получавших аминогликозиды, уровень N-ацетил- β -D-глюкозидеаминазы в моче оказался обратно пропорциональным уровню ПГЕ₂ в моче [42].

Фуросемид, наиболее часто используемый в неонатальном периоде диуретик, усиливает аминогликозид-индуцированную нефротоксичность [43], особенно в случаях снижения ОЦК [29]. Другими нефротоксинами являются амфотерицин и радиоcontrastные вещества. Обе группы следует избегать в период лечения аминогликозидами.

Рекомендации по предотвращению аминогликозид-индуцированной нефротоксичности

Обсуждая данный вопрос, в первую очередь должно быть рассмотрено основание для использования аминогликозидов [44]. Например, низкий нефротоксический потенциал цефалоспоринов третьего поколения и азтреонама является существенным аргументом для более широкого использования этих препаратов, чем, например, аминогликозидов у большинства детей с серьезными инфекциями [44]. В особенности следует избегать использования аминогликозидов у пациентов с потенциальным риском развития таких факторов, как гиповолемия, снижение почечной перфузии, нарушение функции почек [5]. С практической точки зрения, при наличии высокой экскреции N-ацетил- β -D-глюкозидеаминазы с мочой до лечения (больше 99%: >2 Ед/день в первые 2 нед жизни) можно предположить необходимость альтернативной антибактериальной терапии для эмпирического лечения инфекции. Подобно этому заметное возрастание N-ацетил- β -D-глюкозидеаминазы во время лечения предполагает, что терапия аминогликозидами должна быть продолжена с предосторожностью [2, 5, 12, 44].

Если же было принято решение проводить терапию аминогликозидами, то следует использовать менее нефротоксичные вещества (нетилмицин, амикацин) [5, 29].

В каждом случае эмпирическая начальная дозировка должна быть следующей: 2,5 мг/кг каждые 12 ч при использовании гентамицина, тобрамицина и нетилмицина в 1 нед жизни, затем каждые 8 ч или каждые 18 ч

при очень низкой массе тела новорожденного во время всего первого мес жизни и 7,5 мг/кг каждые 12 ч при использовании амикацина в 1 нед жизни (или при очень низкой массе тела при рождении), затем от 7,5 до 10 мг/кг каждые 8 - 12 ч в дальнейшем [24].

Необходимо проводить терапевтический лекарственный мониторинг: пиковая и остаточная концентрации должны быть измерены после введения 5-й дозы аминогликозида, если лекарство используется два раза в день [5, 29].

Каждый второй день лечения определение уровня креатинина в плазме и электролитов является обязательным, а электролитные нарушения должны быть скорректированы [29]. Если уровень креатинина плазмы возрастает до >44,2 ммоль/л (0,5 мг/дл), терапия аминогликозидами должна быть прекращена, даже если концентрация является субтоксической и не найдено какого-либо другого источника поражения почек. Если токсическая остаточная концентрация была достигнута, необходимо скорректировать дозу и/или интервал дозы введения [29].

Гликопептиды

В настоящее время очень широко распространено применение гликопептидов, особенно ванкомицина, у новорожденных. На самом деле, ванкомицин в настоящее время является антибактериальным препаратом выбора для лечения тяжелой стафилококковой инфекции [45-47]. Более того, комбинация ванкомицина и цефтазидима может быть рекомендована для эмпирического лечения неонатального позднего сепсиса, особенно в отделениях интенсивной терапии для новорожденных, где присутствует значительная резистентность коагулаза-негативного стафилококка к метициллину [45-47]. В некоторых неонатальных отделениях интенсивной терапии резистентность к метициллину может достигать 70% [48]. Однако применение ванкомицина очень часто сопровождается появлением анафилактикоидных реакций и токсическим эффектом для органа слуха и почек. Применение тейкоплагина подразумевает преимущества в режиме приема препарата и связано с меньшим количеством побочных эффектов.

Ванкомицин. В настоящее время не существует полного понимания механизма нефротоксичности ванкомицина. Тем не менее, большое число экспериментальных и клинических исследований осветили некоторые аспекты данной проблемы:

- накопление ванкомицина в лизосомах клеток проксимальных канальцев не является схожим с таковым у аминогликозидов [52];
- аминогликозиды ассоциируются с большим числом случаев нефротоксичности, чем гликопептиды. Тобрамицин оказался значительно более токсичным, чем ванкомицин, и применение комбинации двух препаратов оказалось намного более токсичным, чем применение одного препарата. Такие же резуль-

- таты были получены для ванкомицина и гентамицина;
- токсичность, которая проявляется через некоторое время после приема ванкомицина, оценивается по состоянию щеточной каймы и лизосомальных ферментов. Причем утренние приемы препарата связаны с меньшим количеством побочных эффектов, чем вечерние;
 - с точки зрения фармакодинамики нефротоксичность ванкомицина связана с комбинированным эффектом большой площади под кривой «концентрация - время» и длительности терапии [53];
 - в большинстве случаев нефротоксичность, связанная с приемом ванкомицина, является обратимой даже после назначения больших доз препарата [53];
 - основной механизм нефротоксичности ванкомицина заключается в двух различных процессах: (1) энергозависимый канальцевый транспорт гликопептидов из крови в клетки канальцев через базолатеральную (базальную) мембрану, как случается с насыщением некоторых аминогликозидов с помощью этого транспорта, что происходит при определенной концентрации [54]; (2) реабсорбция в канальцах, хотя данный механизм, вероятно, и вовлечен. Однако не похоже, что он настолько сильно связан с возникновением нефротоксичности [54].

Результаты клинических исследований, опубликованные по данным о нефротоксичности ванкомицина, являются противоречивыми. На самом деле результаты этих исследований значительно отличаются в зависимости от следующих факторов: период наблюдения, популяция, получавшая лечение, использованный режим дозирования, длительность терапии, определение нефротоксичности, чувствительность методов, использованных для определения повреждения почек, тип инфекции, по поводу которой проводилось лечение и наличие сопутствующих заболеваний и/или препаратов.

Нефротоксичность при лечении ванкомицином оценивается как средней степени тяжести и развивается менее чем у 5% пациентов во всех возрастных группах; однако результаты некоторых исследований говорят о большей частоте при совместном приеме с аминогликозидами [55]. Чем более высоко очищен препарат, тем реже встречаются побочные эффекты [55]. Частота возникновения токсичности для клубочков у 460 взрослых пациентов, получавших ванкомицин в качестве терапии одним препаратом, составила 8,2% [54]. Напротив, значения основных биомаркеров в моче оставались стабильными у здоровых добровольцев, получавших ванкомицин в течение 3 дней [22].

Хотя данная тема является противоречивой, почки новорожденных, как правило, менее чувствительны к токсичности ванкомицина, чем почки взрослых [50], что подтверждается большим количеством экспериментальных наблюдений. Незрелость клеток проксимальных канальцев может определять более низкий захват ванкомицина по сравнению с остальными педиатричес-

кими возрастными. Частота возникновения нефротоксичности составила 11% у детей, получавших один ванкомицин [53]. В другом исследовании у новорожденных и детей младшего возраста, получавших ванкомицин, была обнаружена хорошая переносимость его без отклонений в результатах почечных функциональных тестов. Тем не менее, азот мочевины и уровни сывороточного креатинина должны быть измерены 2 или 3 раза в нед, или еженедельно у новорожденных, получающих терапию ванкомицином [56].

Факторы риска, связанные с ванкомицином. До сих пор существуют противоречия по поводу необходимости терапевтического мониторинга ванкомицина [56]. Пока фармакокинетика ванкомицина у новорожденных отличается большой вариабельностью [47], терапевтический мониторинг лекарственного препарата настоятельно рекомендуется для поддержания адекватных концентраций и для того, чтобы избежать побочных эффектов. Ситуация остается неясной потому, что в разных исследованиях время взятия образцов после инфузии варьирует от 15 мин до 3 ч и более [47]. Плазменные концентрации должны быть измерены за 30 мин до и через 30 мин после инфузии [47], особенно после введения третьей дозы ванкомицина [55]. Также не найден консенсус по поводу того, насколько часто подобные определения должны повторяться: это зависит от наличия различных факторов риска [55].

Высокие остаточные значения. Остаточные концентрации ванкомицина более 10 мг/л связываются с увеличением в 7,9 раз риска нефротоксичности [57]. Более того, высокие остаточные концентрации препарата могут указывать на отклонения профиля фармакодинамики с увеличенным риском и нефро-, и ототоксичности. Если терапевтический мониторинг лекарственного препарата не входит в практику, предлагаемая дозировка должна быть высчитана в 1 нед жизни, основываясь на сроках гестации и состоянии функции почек после 1 нед жизни [4]. В таблице представлены методические указания по дозированию ванкомицина.

78% пациентов, получавших лечение соответственно этим указаниям, имели оптимальную и пиковую, и остаточную концентрацию ванкомицина. Прием препарата путем продолжающейся инфузии также оценивается как с хорошей переносимостью почками [58].

Высокие остаточные концентрации. Не имеется подтвержденной очевидности того, что транзиторные высокие остаточные концентрации (>40 мг/л) связаны с возникновением токсичности [53, 54]. Поэтому некоторые авторы считают, что постоянный мониторинг лекарственного препарата может обеспечить наличие всей необходимой информации [55, 61].

Пролонгированная терапия. Пациенты, получавшие лечение более 3 нед и, соответственно, получившие большую общую дозу, оказались больше подвержены риску развития нефротоксичности [53, 54]. В неонатальном периоде крайне редко терапия продлевается более 2 нед.

Таблица

Дозирование ванкомицина у новорожденных

Возраст	Дозировка
После рождения ≤ 7 дней	
Срок гестации (нед) ≤ 30	15 мг/кг каждые 24 ч
Срок гестации (нед) > 30	10 мг/кг каждые 12 ч
После рождения > 7 дней	
Креатинин сыворотки (ммоль/л) > 106	15 мг/кг каждые 24 ч
Креатинин сыворотки (ммоль/л) 62 - 106	10 мг/кг каждые 12 ч
Креатинин сыворотки (ммоль/л) < 62	10 мг/кг каждые 8 ч

Факторы риска, связанные с сопутствующей патологией. Высокий изначальный уровень креатинина в сыворотке и наличие заболеваний печени, нейтропения и перитонит считаются значительными факторами риска для развития нефротоксичности [54].

Фармакологические факторы риска. Когда ванкомицин комбинируется с другими нефротоксичными препаратами, такими как аминогликозиды, амфотерицин или фуросемид, риск возникновения нефротоксичности может быть очень высок, с частотой возникновения до 43% [53, 54]. Считается, что комбинация аминогликозида с ванкомицином увеличивает риск нефротоксичности в 7 раз [54]; у педиатрических пациентов частота возникновения нефротоксичности составила 22%. Напротив, тщательный терапевтический мониторинг и гликопептида, и аминогликозида минимизировал нефротоксичность у 60 детей и 30 новорожденных [59]. Более того, не было обнаружено, что ванкомицин потенцирует амикацин-индуцированную канальцевую нефротоксичность у детей с лейкемией, лихорадкой и нейтропенией. Тем не менее, комбинация аминогликозид плюс ванкомицин должна использоваться в осторожностью при альтернативной комбинации, когда терапевтический мониторинг обоих препаратов неосуществим, и у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [44].

Использование индометацина в комбинации с ванкомицином оказалось связано с двукратным увеличением периода полувыведения гликопептида [60]. Схожие результаты были описаны у пациентов, получавших ванкомицин и экстракорпоральную мембранную оксигенацию [47].

Тейкопланин. При мета-анализе 11 сравнительных исследований у взрослых общая частота возникновения побочных эффектов оказалась значительно ниже у тех пациентов, которые получали тейкопланин, а не ванкомицин (14 по сравнению с 22%) [61]. Более того, нефротоксичность при приеме тейкопланина возникала реже (4,8%) в том случае, если препарат давался в комбинации с каким-либо аминогликозидом, чем когда ванкомицин комбинировался с аминогликозидом (10,7%) [48].

В большом популяционном исследовании, включавшем 3377 госпитализированных взрослых, получавших тейкопланин, частота возникновения нефротоксичности (в данном случае определенная по временному увеличению уровня сывороточного креатинина) состави-

ла 0,6%. У педиатрических пациентов частота возникновения нефротоксичности оказалась схожей или более низкой [61, 62].

По данному вопросу по новорожденным были опубликованы результаты и обзоры 7 исследований, и ни у одного из 187 участников исследования, получавших тейкопланин, не было отмечено временного повышения уровня креатинина в сыворотке. Участники исследования получали дозу препарата 8-10 мг/кг после применения нагрузочного режима терапии 15-20 мг/кг/день. В той же группе пациентов в двух исследованиях сравнивали частоту возникновения нефротоксичности при приеме ванкомицина и тейкопланина [63, 64]. В первом исследовании, включавшем 63 ребенка с нейтропенией, не наблюдалось увеличения уровня сывороточного креатинина у 11,4% пациентов, получавших ванкомицин, и у 3,6% пациентов, получавших тейкопланин соответственно [62]. Во втором исследовании, включавшем 36 новорожденных с очень низкой массой при рождении (21 получал тейкопланин, 15 - ванкомицин) была описана существенная разница между средними уровнями креатинина в сыворотке в группах тейкопланина и ванкомицина (60,5 и 84,4 μ моль/л соответственно); тем не менее, оба значения находились в пределах нормальных значений [63].

Хорошая общая и почечная безопасность была продемонстрирована для тейкопланина у недоношенных новорожденных с поздним стафилококковым сепсисом, и когда препарат использовался для профилактики у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [63]. Была показана хорошая переносимость тейкопланина почками даже при превышении дозы у новорожденных; значения сывороточного креатинина, цистатина С, азота мочевины и биомаркеров в моче оставались постоянно в пределах нормы [66].

Цефалоспорины

Цефалоспорины и другие антибиотики третьего поколения очень часто используются при неотложной помощи в неонатологии. Низкая нефротоксичность является основным аргументом при их более частом использовании, вместо аминогликозидов, у детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями [67]. Комбинация ампициллин + цефотаксим используется как заменитель ампициллина + гентамицина в качестве терапии выбора при неонатальном сепсисе и менингите,

особенно когда терапевтический лекарственный мониторинг невозможен [24, 45, 46].

Нефротоксичность цефалоспоринов, которая тщательно изучалась [24, 45, 46, 68, 69], зависит в основном от двух факторов:

- 1) внутрикорткальная концентрация препарата и
- 2) внутренняя реактивация препарата.

Внутрикорткальная концентрация. Важность транспорта органических кислот абсолютно подтверждена [71]. Фактически нефротоксичность, вызываемая цефалоспоринами (в основном β -лактамы), ограничивается составляющими, транспортируемыми вне этой системы. Более того, предотвращение нефротоксичности возможно ингибированием или подавлением этого транспорта. В конечном итоге увеличение внутриклеточного поглощения цефалоспоринов увеличивает токсичность [62].

Внутренняя реактивность. Внутренняя реактивность цефалоспоринов делится по ее потенциальной отрицательной интерактивности в отношении клеточных мишеней на три уровня: перекисное окисление липидов, ацелирование и инактивирование клеточных протеинов и соревновательное угнетение митохондриального дыхания [141, 142]. Перекисное окисление липидов играет главную роль в патогенезе повреждения, вызываемом цефалоридином [69, 70]. Конкурентное ингибирование митохондриального дыхания может быть общим патологическим путем в расширении повреждения в случае проведения комбинированной терапии аминогликозидами с цефалоспоринами [71]. Цефалоридин и цефалоглицин в терапевтических дозах – единственные из цефалоспоринов могут вызвать повреждения в детском организме на уровне разрушения митохондрий [70, 71].

По убывающей степени нефротоксичности для цефалоспоринов распределение идет следующим образом: цефалоглицин > цефалоридин > цефаклор > цефазолин > цефалотин > цефалексин > цефтазидим. Цефалексин и цефтазидим ассоциируются с очень незначительной нефротоксичностью по сравнению с другими агентами. Цефтазидим рассматривается как минимально токсичный в развитии почечного повреждения при применении в адекватные сроки [68-70].

Цефалоспорины третьего поколения. Наличие направленно нефрологической токсичности (зависящей от выраженного увеличения уровней креатинина в крови), связанного с применением цефалоспоринов третьего поколения, наблюдалось менее чем в 2% у наблюдаемых пациентов, за исключением цефалеперазона, у которого эта цифра равнялась 5% [68].

При измерении уровня креатинина в крови цефалоспорины способны изменять течение реакции Jaffe, которая обычно используется повсеместно при проведении лабораторных исследований уровней креатинина в крови и моче.

Цефалотаксим. Для цефалотаксима нехарактерно вызывать существенные ренальные повреждения. Он не демонстрирует повышение уровня ферментов ала-

нин-аминопептидазы и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче, вызываемых обычно аминогликозидами и фуросемидом [73].

Аналогичные результаты обнаруживаются с уровнем ферментов в моче у пациентов с тяжелыми инфекциями или у пациентов, подвергнувшихся сложным хирургическим вмешательствам [73]. Цефалотаксим активно употребляется в педиатрии [73], хорошо переносится новорожденными пациентами [73], даже если он назначается с нетилмицином.

Другой интересной характеристикой цефалотаксима является низкое содержание в нем натрия (около 20 и 25% натрия в цефазидиме и цефтриаксоне, соответственно), что является оптимальным для пациентов с гипернатриемией и/или с повышенным содержанием жидкости [72].

Цефтриаксон. Почечная толерантность к цефтриаксону была обнаружена как у всех детей (изменение уровня креатинина в крови отмечалось только у 3 из 4743 пациентов, получавших цефтриаксон) [73], так и у новорожденных [74], даже в комбинации с гентамицином. Цефтриаксон привлекателен тем, что назначается 1 раз в день. Кроме того, он может назначаться новорожденным, особенно в течение 1-й нед жизни и/или новорожденным с низкой массой тела по двум причинам: при высвобождении билирубина и альбумина при диарее, наблюдаемой у 24 - 40% лечившихся детей [75].

Цефтазидим. Повышение уровня креатинина в крови при применении цефтазидима наблюдалось очень редко у детей и новорожденных [76]. Только у 3 из 271 новорожденного (1,1%) [73], получавших цефтазидим, обнаружился повышенный уровень креатинина в крови.

И у взрослых, и у детей уровни микроглобулинов в моче и ферментов оставались неизменными во время проведения терапии цефтазидимом по сравнению с контрольной группой [77]. Во время терапии цефтазидимом плюс тобрамицином ферментурия оказалась идентичной таковой при лечении одним тобрамицином [77]. Повышение ферментурии или микроглобулинов в моче не наблюдалось у детей, получавших цефтазидим. Уровень N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче у недоношенных новорожденных, получавших цефтазидим в качестве монотерапии, соответствовал норме. Напротив, наблюдалось увеличение уровня аланинаминопептидазы и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы по сравнению с изначальными значениями у новорожденных, получавших комбинацию ампициллина и цефтазидима, так же как и у получавших ампициллин вместе с тобрамицином [77].

Пенициллины

Пенициллины широко используются в неонатологии. Он показан при гонококковой инфекции или конгитальном сифилисе. Ампициллин в комбинации с каким-либо аминогликозидом в настоящее время предлагается в качестве терапии первого выбора для эмпи-

рического лечения раннего начала бактериальной инфекции. Метициллин, нафциллин и карбоксипенициллины в настоящее время используются редко. Оксациллин применяется только в отделениях интенсивной терапии новорожденных, в которых низкий уровень метициллин-резистентных бактерий. Уреидопенициллины часто используются у новорожденных [24]. Доза пенициллинов рассчитывается с учетом возраста и массы тела при рождении.

В настоящее время не существует достоверных статистических данных о частоте возникновения осложнений со стороны почек при применении пенициллинов.

Острый интерстициальный нефрит. Иммунологически опосредованные осложнения характерны для пенициллинов и их производных. В начале 1960-х гг. метициллин связывали с большим числом документированных случаев острого интерстициального нефрита, подтвержденного биопсией [79]. Следовательно, метициллин-индуцированный острый интерстициальный нефрит является прототипом данного нарушения, вызванного приемом лекарственного препарата [79]. Имеются данные о том, что до 15% пациентов, получавших метициллин либо непрерывным курсом в течение 2 нед, либо 2 или 3 раза в нед, показали картину развившегося острого интерстициального нефрита [79]. Триада симптомов, состоящая из лихорадки, сыпи и артралгий, наблюдалась только у 10 - 40% пациентов с развившимся острым интерстициальным нефритом, сопровождавшимся эозинофилией или эозинофиурией. В анализах мочи в данном случае могут обнаруживаться протеинурия, клетки белого кровяного ростка или гематурия [72]. Для постановки данного диагноза не существует специфических тестов [63]. Отмена препарата, вызвавшего острый интерстициальный нефрит, практически всегда приводит к клиническому выздоровлению. Частота использования метициллина значительно снизилась, особенно у новорожденных; в связи с этим очень редко отмечаются случаи острого интерстициального нефрита [79].

Токсическая нефропатия. Прямое повреждение почек вследствие использования пенициллина встречается редко, так же как и цефалоспоринов, и связано, по существу, с подавлением митохондриального дыхания. Частота возникновения и тяжесть нефротоксичности усиливается при совместном назначении с аминогликозидами, наличии почечной ишемии и эндотоксемии [71].

Солевая перегрузка. Карбоксипенициллины (карбенициллин и тикарциллин) экскретируются почками [65] и должны использоваться с осторожностью у новорожденных с заболеваниями сердца, почек, гипернатриемией или жидкостной перегрузкой (увеличенным ОЦК) [80]. В данном случае могут использоваться уреидопенициллины (мезлоциллин, пиперациллин, азлоциллин), которые имеют более низкую солевую перегрузку.

Карбапенемы

Карбапенемы имеют значительный потенциал для возникновения нефротоксичности. Тем не менее, данные об их использовании и безопасности у новорожденных очень ограничены. «Реактивность» значительно больше у новых классов β -лактамов: пенемы > цефалоспорины > пенициллины [70].

Вместе с цефалоридином и цефалоглицином имипенем является наиболее нефротоксичным β -лактamным препаратом. Панипенем, который сравнительно нефротоксичен, в настоящее время доступен только в Японии [70]. Имипенем гидролизует на почечном уровне ферментом щеточной каймы (дегидропептидаза I), увеличивая более токсичные и менее активные метаболиты. Следовательно, имипенем назначается вместе с циластатином, специфическим ингибитором дегидропептидазы I в соотношении 1:1, что предотвращает возникновение нефротоксичности. Тем не менее, подавление транспорта пенема через хороидальное сплетение увеличивает уровни в ЦНС и предрасполагает к нефротоксичности [70]. В больших клинических исследованиях у взрослых (2516 пациентов) увеличение уровня креатинина в сыворотке наблюдалось очень редко (0,1%). Важно помнить, что препарат может вызвать повреждение, особенно у пациентов с дисфункцией ЦНС и предшествующим повреждением почки [81-82]. Также необходимо помнить, что содержание натрия в препарате составляет 3,2 ммоль. Дозировка имипенема для новорожденных составляет 20 мг/кг каждые 12 ч.

Для меропенема был отмечен более низкий потенциал для развития эпилептогенной активности и нефротоксичности для всех возрастов [81]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Монобактамы

Азтреонам является первым из класса монобактамов. Для этого препарата не было продемонстрировано очевидности возникновения нефротоксичности у взрослых (2388 пациентов) и у детей (665 пациентов) [83, 84]. По результатам 5 международных исследований у 283 новорожденных, получавших лечение, только в двух случаях наблюдалось увеличение уровней сывороточного креатинина (0,7%), а значения ферментурии оставались в нормальных пределах даже у детей с низкой массой при рождении [85]. Таким образом, азтреонам является оправданной альтернативой терапии аминогликозидами у новорожденных с инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами во избежание нефро- и ототоксичности, или когда терапевтический лекарственный мониторинг аминогликозидов невозможен [44]. В 1 нед жизни наиболее подходящим является следующий режим приема препарата: 30 мг/кг каждые 12 ч, затем такая же доза дается каждые 8 ч.

Выводы

- Антибактериальные препараты являются основной причиной заболеваний почек, вызванных приемом лекарственных препаратов, во всех возрастных группах. Возникновение повреждения происходит при помощи двух механизмов, а именно токсическое и иммунологическое повреждение. При обсуждении нефротоксичности у новорожденных во внимание прежде всего принимается токсическое повреждение. В основном нефротоксичность является обратимой при прекращении терапии. Тем не менее, может возникнуть острая почечная недостаточность, и увеличивается роль лекарственных препаратов в возникновении повреждений почки, особенно у новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии. Предотвращение возникновения повреждений приведет к снижению смертности, а также снижению длительности и стоимости пребывания в больнице.
- У новорожденных, особенно у новорожденных с очень низкой массой при рождении, восприимчивость к антибиотикам может быть широко распространена. Аминогликозиды (в комбинации с ампициллином) и ванкомицин (в комбинации с цефтазидимом) широко предлагаются в качестве эмпирического лечения ранних и поздно начавшихся инфекций у новорожденных.
- Аминогликозиды являются наиболее нефротоксичными антибиотиками и ванкомицин может быть связан со значительной токсичностью в отношении почек. Вышесказанное является частично правдивым у пациентов с высоким риском. Остальные антибиотики, такие как пенициллины, цефалоспорины и монобактамы, являются менее нефротоксичными. Способы предотвращения возникновения нефротоксичности следующие.
 1. Минимизация использования доказанных нефротоксинов. Цефалоспорины третьего поколения (такие как цефотаксим) или монобактамы (такие как азтреонам) могут использоваться вместо аминогликозидов для эмпирического лечения рано начавшихся инфекций у пациентов с высоким риском либо когда терапевтический лекар-

ственный мониторинг аминогликозидов невозможен. При подобных обстоятельствах тейкопланин может являться альтернативой применения ванкомицина при лечении поздно начавшихся инфекций.

2. Минимизация нефротоксического потенциала антибиотиков может быть получена путем правильного назначения препарата: а именно, проводя терапевтический лекарственный мониторинг и поддерживая остаточные концентрации в пределах нормы, избегая излишней длительности лечения и, если возможно, назначения сопутствующих нефротоксинов.
3. Раннее определение нефротоксичности, особенно острой почечной недостаточности с последующей быстрой отменой повреждающего агента. Увеличенная экскреция с мочой белков с низким молекулярным весом и ферментов может предшествовать увеличению уровней сывороточного креатинина. В особенности быстрое и заметное повышение ($>99^\circ$ перцентилей) *N*-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче может означать необходимость переоценки или даже прекращения терапии.

Таким образом, с точки зрения экстремально широкого использования антибиотиков в неонатологии и множества потенциально нефротоксичных факторов для новорожденных, знание положений, освещенных в данной статье, является особенно важным для предотвращения ятрогенных эффектов.

Abstract

Antibacterial drugs are common reason of drug induced nephrotoxicity. The mostly nephrotoxic antibiotics are aminoglycosides and vancomycin. The rest of antibacterial drugs, such as b-lactams, are less toxic to kidney.

There are several ways to overcome drug induced nephrotoxicity:

1. Minimization of usage medicines with certanately proved nephrotoxic properties.
2. Rational usage of antibacterial drugs could minimize potential kidney damage.
3. Nephrotoxicity disclosure in the early treatment stages, particular acute renal insufficiency allows terminate actual treatment scheme.

ЛИТЕРАТУРА

1. Joannides R., Dhib M., Fillastre J.P. Drug-induced nephropathies [in French]. *Rev Prat* 1992; (17):2210-6.
2. Khoory B.J., Fanos V., Dall'Agnola A., et al. Aminoglycosides, risk factors and neonatal kidney [in Italian]. *Med Surg Ped* 1996; 18: 495-9.
3. Pospishil Y.O., Antonovich M.A. Antibiotic associated nephropathy. *Pol J Pathol* 1996; 47 (1):13-7.
4. Fanos V., Benini D., Vinco S., et al. Glycopeptides and the neonatal kidney [in Italian]. *Med Surg Ped* 1997; 19:259-62.
5. Fanos V., Cataldi L. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in the newborn. In: Cataldu L, Fanos V, Simeoni U, editors. Neonatal nephrology in progress. Lecce: Agora, 1996; 152-81.
6. Montini G., Barbieri P., Zaramella P., et al. Epidemiology of acute renal failure in the neonatal period [in Italian]. *Ital J Pediatr* 1995; 129-40.
7. Simeoni U., Matis J., Messer J. Clinical implications of renal immaturity in tiny, premature infants. In: Cataldi VL, Fanos V, Simeoni U, editors. Neonatal nephrology in progress. Lecce: Agora, 1996: 129-40.
8. Verlato G., Fanos V., Tato I., et al. Mortality from renal diseases in the Italian population aged than 20 years in the period 1979-99 [in Italian]. *Med Surg Ped* 1997; 19 (5): 365-8.
9. Sereni F., Assael B.M., Melzi M.L. Drugs, kidney, development [in Italian]. *I J P* 1998; 14: 463-73.
10. Plebani M., Mussap M., Bertelli L., et al. Assessment of cystatin C serum levels in healthy pregnant women and in their newborns respectively. *Med Surg Ped* 1997; 19 (5): 325-30.
11. Mussap M., Plebani M., Fanos V., et al. Serum cystatin C in healthy full-term newborns: preliminary reference values for a promising endogenous marker of glomerular filtration rate. *Prenat Neonat Med* 1997; 2: 338-42.

12. Fanos V., Padovani E.M. Importance of evaluation of urinary enzymes and microglobulins in the neonatal period [in Italian] *I J P* 1995; 6: 775-83.
13. Weber M.H., Verwiebe R. Alpha 1 microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 683-91.
14. Padovani E.M., Fanos V., Mussap M., et al. Neonatal tubular proteinuria: normality values of urinary alpha-1 microglobulin [in Italian]. *I J P* 1992; 3 (18): 323-5.
15. Tsukahara H., Haraoka M., Kuriyama M., et al. Urinary Alpha 1 microglobulin as an index of proximal tubular function in early infancy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 199-201.
16. Smith G.C., Winterborn M.H., Taylor C.M., et al. Assessment of retinol-binding protein excretion in normal children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 148-50.
17. Padovani E.M., Fanos V., Mussap M., et al. Enzyme and tubular protein contents in amniotic fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1994; 55: 129-33.
18. Mussap M., Fanos V., Piccoli A., et al. Low molecular mass protein and urinary enzymes in amniotic fluid of healthy pregnant woman at progressive stages of gestation. *Clin Biochem* 1996; 1: 1-8.
19. Donaldson M.D.C., Chambers R.E., Woolridge W. Stability of alpha-1 microglobulin, beta-2 microglobulin and retinol-binding protein in urine. *Clin Chim Acta* 1992; 179: 73-8.
20. Gordjani N., Burghard R., Muller L., et al. Urinary excretion of adenosine desaminase binding protein in neonates treated with tobramycin. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 419-22.
21. Price G. The role of NAG (N-acetyl-Beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 36 (1 Suppl.):14S-19S.
22. Mondorf A.W., Folkner F.W., Lindner A. Kidney tolerance of vancomycin: an update on the use of glycopeptides in the management of Gram positive infections. Macclesfield: Pennine Press, 1993: 10-5.
23. Taira T., Yoshimura A., Lizuka K., et al. Urinary epidermal growth factor levels in patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (5): 656-61.
24. Saez-Llorens X., McCracken G.H. Clinical pharmacology of antibacterial agents. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious disease of the fetus, newborns and infants. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 1287-336.
25. Mussap M., Fanos V., Ruzzante N., et al. Urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase (NAG) and alpha 1 microglobulin excretion as an index of renal tubular dysfunction in the neonate. *Eur J Lab Med* 1997; 5 (3): 1-4.
26. Borderon J.C., Langer J., Ramponi N., et al. Survey of antibiotic therapies in pediatric intensive care units [in French]. *Ann Pediatr* 1992; 39: 27-36.
27. Marra F., Partovi N., Jewerson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose: an improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996; 52 (3): 344-70.
28. Moestrup S., Cin S., Varum C., et al. Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalin mediates uptake of polybasic drugs. *J Clin Invest* 1995; 96: 1404-13.
29. Hock R., Anderson R.J. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care* 1995; 10 (1): 33-43.
30. Smaoui H., Schaeferbeke M., Mallie J.P., et al. Transplacental effects of gentamicin on endocytosis in rat renal proximal tubular cells. *Pediatr Nephron* 1994; 8 (4): 447-50.
31. Ibrahim S., Langhendries J.P., Bernard A. Urinary phospholipids excretion in neonates treated with amikacin. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14: 149-56.
32. Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J., et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infection. *Lancet* 1993; 341: 335-9.
33. Colding H., Brygge K., Brendstrup L., et al. Enzymuria in neonates receiving continuous intravenous infusion of gentamicin. *APMIS* 1992; 100: 119-24.
34. Skopnik H., Wallraf R., Nies B., et al. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child* 1992; 76: 57-61.
35. Sprintage J.E. Toxic nephropathies. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 166-9.
36. Deamer R., Dial L. The evolution of aminoglycoside therapy: a single daily dose. *Ann Fam Phys* 1996; 53: 1782-6.
37. Hatala R., Dinh R., Cook D. Once daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-24.
38. Lehly D.J., Braun B.I., Tholl D.A., et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4 (1): 81-90.
39. Roberts D.S., Haycock G.B., Dalton R.N., et al. Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1999; 65: 1021-8.
40. Zager R.A. Endotoxemia, renal hypoperfusion and fever: interactive risk factors for aminoglycoside and sepsis-associated acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1992; XX: 223-30.
41. Giapros V.I., Andronikou S., Choleas V.I., et al. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9 (2): 163-6.
42. Suzuki T., Togari H. Effect of hypoxia on renal prostaglandins E2 production in human and rat neonates. *Bio Neonate* 1992; 62: 127-35.
43. Gouyon J.B., Guignard J.P. Rein et diurétiques. *Progres Neonat* 1998; 8: 224-57.
44. Fanos V., Khoory B.J., Benini D., et al. Antibiotics nephropathy in the neonatal age [in Italian]. *Doctor Pediatr* 1997; 12 (6): 5-14.
45. Aujard Y. Neonatal infections - a special case? *Res Clin Forums* 1997; 19: 67-77.
46. Odio C. Sepsis in children - a therapeutic approach. *Res Clin Forums* 1997; 19: 31-40.
47. Rodvold K.A., Gentry C.A., Plank G.S., et al. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 239-46.
48. Fanos V., Verlati G., Dal Moro A., et al. Staphylococcus epidermidis isolation and antibiotic resistance in the neonatal intensive care unit. *J Chemother* 1995; 7: 26-9.
49. Fanos V., Kacet N., Mosconi G. A review of ticoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 423-7.
50. Rodvold K.A., Everett J.A., Pruka R.D., et al. Pharmacokinetic and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 32-51.
51. Boussemeri T., Cardona J., Berthier M., et al. Cardiac arrest associated with vancomycin in a neonate [letter]. *Arch Dis Child* 1995; 73 (F Suppl.): 123S.
52. Beauchamp D., Gouge P., Simard M., et al. Subcellular localization of tobramycin and vancomycin given alone and in combination in proximal tubular cells, Determined by immunogold labeling. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (10): 2204-10.
53. Fauconneau B., de Lemos E., Pariat C. Chrononephrotoxicity in rat of a vancomycin and gentamicin combination. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 31-6.
54. Chow A.W., Azar R.W. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 1994; 20: 523-9.
55. Phillips G., Golledge C. Vancomycin and teicoplanin: something old, something new. *Med J Aust* 1992; 156: 53-7.
56. Cantu T.G., Yamanaka S., Yuen N.A., et al. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 533-43.
57. Rybak M.J., Albrecht L.S., Boike S.C., et al. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679-87.
58. Borderon J.C., Laugier J., Chamboux C., et al. Continuous Infusion of vancomycin in newborn infants [in French]. *Pathol Biol* 1994; 42 (5): 525-9.
59. Saunders N.J. Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet* 1995; 345: 645-6.
60. Ashbury W.H., Daisey E.H., Rose W.B., et al. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 490-8.
61. Wood Mj. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 209-22.
62. Contra T. Teicoplanin/vancomycin: comparative studies in neutropenic patients [abstract] *Can J Infect* 1995; 6: 309C.
63. Kirschstein M., Jensen R., Nelskamp I., et al. Proteinuria in very low birth weight infants during teicoplanin and vancomycin prophylaxis of infection [abstract]. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 54C.
64. Degraeuwe P.L., Beuman G.H., van Triel F.H., et al. Use of teicoplanin in preterm neonates with staphylococcal late-onset neonatal sepsis. *Biol Neonate* 1998; 75 (3): 287-95.
65. Moller J.C., Nelskamp I., Jensen R., et al. Teicoplanin pharmacology in prophylaxis for coagulase-negative staphylococcal sepsis of very low birth weight infants. *Acta Pediatr* 1996; 85: 638-40.
66. Fanos V., Mussap M., Khoory B.J., et al. Renal; tolerability of teicoplanin in a case of neonatal overdose. *J Chemother* 1998; 10 (5): 381-4.
67. Fekkety F.R. Safety of parenteral third generations cephalosporins. *Am J Med* 1990; 14: 616-52.
68. Cunha B.A. Third generation cephalosporins: a review. *Clin Ther* 1992; 14: 616-52.
69. Tune B.M. Renal tubular transport and nephrotoxicity of beta-lactam antibiotic: structure-activity relationship. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 221-31.
70. Tune B.M. Nephrotoxicity of bet-lactam antibiotics: mechanism and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 768-72.
71. Kaloyanides G.J. Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (4 Suppl.): 130S-4S.
72. Kasama R., Sorbello A. Renal and electrolyte complications associated with antibiotic therapy. *Am Fam Physician* 1996; 53 (1 Suppl.): 227S-32S.
73. Puthieary S.D., Goldsworthy P.J. Ceftazidime and cefotaxime: the clinician's choice. *Clin Ther* 1984; 11 (2): 186-204.
74. Bradley J.S., Ching D.L.K., Wilson T.A., et al. Once daily ceftriaxone to complete therapy off uncomplicated Group B Streptococcal infection in the neonate / *Clin Pediatr* 1992 may, 274-8.
75. Dajani A.S. Cefotaxime-safety, spectrum and future prospects. *Res Clin forums* 1997; 19: 57-64.
76. Fanos V., Fostini R., Panebianco A. Ceftazidime in common pediatric infections: experience on 262 cases [in Italian] *Clin Ther* 1991; 13: 327-32.
77. Fanos V. Cephalosporins and the neonatal kidney. Proceedings of the 8th International Workshop on Neonatal Nephrology Fanos V, Fostini R. Cataldi L, Fanos V, editors. 1998 Apr 14; Rome. *II Pediatr* XX; 8 : 39-42.
78. Edwards M.S. Antimicrobial therapy in pregnancy and neonates. *Clin Perinatol* 1997; 24 (1): 91-105.
79. Fried T. Acute interstitial nephritis: why do the kidneys fail? *Postgrad Med* 1993; 5: 105-20.
80. Kuigh M. Adverse drug reactions in neonates. *J Clin Pharmacol* 1994; 34 (2): 128-35.
81. Arrieta A. Use of meropenem in treatment of serious infections in children: review of current literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl. 2: 207S-12S.
82. Bradley J.S. Meropenem: a new extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 263-8.
83. Lebel M.H., McCracken G.H. Aztreonam: review of the clinical experience and potential uses in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 7: 133-9.
84. Bosso J.A., Black P.G. The use of aztreonam in pediatric patients: a review. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 20-5.
85. Cuzzolin L., Fanos V., Zambri D., et al. Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1726-8.

Перспективы для клинического фармаколога

Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Клиническая фармакология как отдельная область медицины существует уже более 40 лет и занимается изучением самых различных проблем лекарственной терапии, начиная с методологии клинических испытаний и метаболизма лекарственных средств (с начала 60-х гг.) и заканчивая молекулярной фармакогенетикой и фармакоэкономикой (конец 90-х гг.). Клиническая фармакология - это не только исследовательская дисциплина, но и клиническая специальность, задачей которой является забота о здоровье больных, основанная на рациональном использовании лекарственных препаратов. Клиническая фармакология ликвидирует разрыв между производителями лекарственных препаратов и клиницистами, так как охватывает фармакологические и клинические аспекты лечения. Данная дисциплина бурно развивается во многих странах. Для того чтобы избежать дефицита клинических фармакологов в будущем, необходимо активно готовить молодых специалистов уже сейчас.

Задачи клинической фармакологии были определены 30 лет назад Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ):

«Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов».

Как и любая новая дисциплина на заре своей деятельности клиническая фармакология испытывала немало трудностей. Охарактеризовать это положение может высказывание известного врача К. Байера, занимавшегося исследованиями хлортиазида: «Клиническому фармакологу необходимо доказать, что он нужен». Действительно, в период господства медицины, основанной на «мнении авторитетов», клиническая фармакология рассматривалась как неуместный вызов индивидуальному и непререкаемому опыту врачей. Существовало много проблем и противоречий, мешающих сотрудничеству.

Основная проблема - посягательство на полномочия лечащего врача. В таинство лечения вмешивается некто посторонний в лице клинического фармаколога, невольно создавая новую ступень контроля. Вполне логично, что данное вторжение не может вызывать положительных эмоций. Лечить пациента - это почетное право врача, подтвердившего свою квалификацию годами обучения и накопления опыта. Выполняя рекомендации клинического фармаколога, врач делится с ним своим правом. Возникает вопрос: как разделить ответственность, которая как обратная сторона почетного права также возложена на лечащего врача?

Однако время все расставляет на свои места. Бурное развитие медицинских технологий за последние десятилетия привело к значительному улучшению качества медицинской помощи. В отличие от других важных отраслей народного хозяйства новые технологии в медицине чаще не заменяют, а лишь дополняют имеющиеся и не всегда приводят к снижению себестоимости медицинских услуг. Общество все чаще обращает

Таблица

Этапы развития клинической фармакологии

1960-1970 гг.	Проведение клинических испытаний; мониторинг побочных эффектов, (включая тератогенные эффекты); изучение метаболизма, фармакокинетики
1970-1980 гг.	Изучение взаимодействия лекарств, фармакогенетики; терапевтический мониторинг; улучшение методов оценки эффективности; совершенствование методологий исследований лекарственных препаратов
1980-1990 гг.	Фармакоэпидемиология; регистрация побочных эффектов; индивидуальное дозирование лекарств; информация о лекарственном препарате; контроль лекарственной терапии в клинике
1990-2000 гг.	Молекулярная фармакогенетика; оценка дозирования лекарственных препаратов; фармакокинетическая оптимизация эффектов; доказательная фармакотерапия и фармакоэкономика

внимание на экономическую составляющую медицины. Вполне понятны усилия, направленные на рационализацию расходования ресурсов. Новые экономические условия явились основным стимулом развития клинической фармакологии, так как именно в этих условиях клиническая фармакология из академической науки превратилась в экономически рентабельную прикладную дисциплину.

В последнее время деятельность фармакологической службы направлена на разрешение проблем терапии лекарственными препаратами, а не на обычную клиническую работу. Важнейший аспект работы клинического фармаколога — клиническая оценка лекарственных препаратов.

Однако несмотря на очевидную необходимость наличия в клинике специалиста, компетентного в том огромном мире лекарств, который предлагает сегодня фармацевтический рынок, именно здесь на уровне принятия квалифицированных решений в вопросах лекарственного обеспечения клинический фармаколог сталкивается с самым выраженным противодействием.

В то время как медицинская наука, ориентируясь на данные качественных клинических исследований в области фармакотерапии, шагнула далеко вперед при лекарственном обеспечении клиник часто используется устаревшая информация, полученная из рекламных и популярных источников. Последствия такой ситуации отражаются на общем уровне здравоохранения, состоянии здоровья населения, создают благоприятную почву для злоупотреблений и приводят к «разбазариванию» ресурсов.

При составлении лекарственных формуляров до сих пор могут применяться устаревшие методы лечения, лекарственные средства с недоказанной эффективностью, высокой токсичностью, низкого качества или от сомнительных производителей. Часто выбор основывается только на цене лекарства без учета его качества, стоимости и эффективности всего лечения в целом. Парадоксально, что, несмотря на крайнюю ограниченность ресурсов, важные, качественные медикаменты с доказанной в ходе серьезных исследований эффективностью занимают далеко не первые места в рейтингах продаж на фармацевтическом рынке.

Небольшой опыт функционирования клинических фармакологов в клиниках показывает, что при наличии у данных специалистов достаточных административных полномочий расходы медицинского учреждения на медикаменты снижаются в 1,5–2 раза, а в отделениях

больниц появляются действительно нужные и эффективные лекарства. Несмотря на первоначально негативное отношение к новому специалисту, врачи признают, что с его помощью ассортимент больничной аптеки начинает формироваться, действительно исходя из их запросов и текущей эпидемиологической ситуации.

Сегодня место клинического фармаколога в широкой клинической практике определяется достаточно четко. Это:

- определение лекарственного формуляра,
- участие в формировании протоколов и стандартов лечения,
- регистрация и анализ побочных эффектов фармакотерапии,
- препятствие полипрагмазии, нерациональному применению лекарств, использованию препаратов сомнительного качества и с недоказанной эффективностью,
- подбор оптимальной схемы фармакотерапии с учетом индивидуальных физиологических особенностей, сопутствующих заболеваний и лекарственного взаимодействия,
- фармакоэкономический анализ различных схем терапии,
- предоставление новой фармакологической информации клиницистам, консультирование по вопросам фармакотерапии,
- организация и проведение клинических исследований.

Проще говоря, функции клинической фармакологии сегодня заключаются в выборе самого подходящего лекарственного препарата для конкретного пациента в оптимальной дозировке и по разумной цене. Рациональное дозирование лекарственного препарата для каждого пациента заключается в индивидуальном подборе дозы с учетом психологических и биохимических признаков, возраста пациента и его патофизиологических особенностей. Следует учитывать взаимодействие лекарственных средств друг с другом, фармакокинетику и метаболизм препарата в соответствии с особенностями патологии у пациента. Пациенты различаются друг от друга по полу, возрасту, массе тела, этнической принадлежности и образу жизни. К значительным изменениям, разнице в эффективности лекарственного препарата приводят генетически предопределенные различия в метаболизме веществ. Клинический фармаколог должен ликвидировать разрыв между искусством диагностики врача и знаниями фармацевта

для обеспечения наиболее эффективного использования лекарств.

Благодаря новым открытиям в генетике человека и молекулярной биологии, нам предстоит быть свидетелями значительного увеличения количества разрабатываемых фармацевтических препаратов. Повысятся требования и к компетенции специалистов, особенно к клиническим фармакологам. Уменьшится влияние отдельных врачей на выбор препаратов. Ответственность за подбор наиболее подходящего перечня лекарств станут нести фармакологические комитеты или комиссии по охране здоровья. Несомненно, что в подобные комиссии должны входить и компетентные клинические фармакологи. Кроме того, усилится контроль над затратами со стороны медицинских страховых организаций, которым также понадобятся специалисты в области рациональной фармакотерапии.

Основное условие для подготовки качественных специалистов - изменение качества обучения в медицинских институтах. Студенты-медики, покидая медицинские институты, хорошо знают об адренорецепторах, но не имеют представления о том, как следует правильно назначать адреноблокаторы. Недостаточное обучение фармакологии препятствует рациональному использованию лекарственных препаратов. Объединить фармакологию, патофизиологию и клинические дисциплины в единое целое — основная образовательная цель клинической фармакологии.

При обсуждении будущего клинической фармакологии важно отметить, что существуют различные направления данной дисциплины — научно-исследовательское и практическое. В идеальных условиях эти два направления развиваются вместе.

Существуют различные точки зрения относительно отличий научно-исследовательской работы в клинической фармакологии от других клинических дисциплин. Ниже перечислены некоторые особенности данной специальности.

- Работа сфокусирована на исследовании механизмов эффективности и взаимодействия лекарственных препаратов, а не на методах диагностики.
- Работа основана на принципах рационального использования лекарственных препаратов.
- Исследования затрагивают не только клинические, но и эпидемиологические и экономические аспекты применения лекарств.

Ведущая роль в научной деятельности отводится разработке лекарственных препаратов, их всестороннему изучению, рациональному фармакологическому образованию.

Заглядывая в будущее клинической фармакологии, необходимо подчеркнуть важность подготовки молодых специалистов. Недостаток клинических фармакологов, особенно в системе практического здравоохранения, будет оставаться еще долгое время. Причины этого в том, что необходима программа развития данной дисциплины. Несмотря на очевидность пользы такой службы в системе здравоохранения, ее место, полномочия и обязанности специалистов на сегодняшний день определены недостаточно. Молодому специалисту - клиническому фармакологу - может понадобиться несколько лет, прежде чем он приобретет необходимый авторитет в клинике и докажет свою необходимость, работая консультантом. Для того чтобы добиться действительно значимых результатов, недостаточно быть просто консультантом, клинический фармаколог должен обладать административными полномочиями в сфере фармакотерапии.

Однако существует много поводов для оптимизма. Клиническая фармакология сегодня - это устоявшаяся дисциплина, позволяющая значительно улучшать не только качественные, но и экономические показатели медицинской помощи. Клинические фармакологи востребованы во многих областях медицины: фармацевтической промышленности, негосударственной медицине, страховых компаниях, государственных клиниках, комитетах здравоохранения, органах лекарственного контроля.

Переход к цивилизованному рынку медицинских услуг - медленный, но необратимый процесс, а успешное развитие клинической фармакологии в других странах является примером того, что эта дисциплина давно доказала свою необходимость в условиях, где есть стремление к экономически рациональному отношению к ресурсам.

Abstract

The clinical pharmacology is one of the fields of medicine. It exists more than 40 years and studies the different problems of drug therapy from the methodology of clinical trials and drugs metabolism (from the early sixties) to molecular pharmacogenetics and pharmacoeconomics (the late of nineties). Clinical pharmacology is not only the researchers subject but also the clinical specialty whose purpose is the health care with rational drug usage. Clinical pharmacology consolidates practitioners and a drug manufacturer because of includes clinical and pharmacological parts of treatment. Clinical pharmacology has now a big development in many countries. To avoid clinical pharmacologists deficiency in future we have to train young specialists nowadays.

Доказательная медицина и ее применение в пульмонологии (диагностика и лечение бронхиальной астмы)

А.Н. Цой¹, В.В. Архипов¹, А.Г. Чучалин²

1 - ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

2 - НИИ Пульмонологии МЗ РФ, г. Москва

Выбор источников достоверной информации имеет решающее значение для эффективной медицинской деятельности на всех ее уровнях. Качество имеющейся в распоряжении специалиста информации особенно важно при принятии решения относительно каждого конкретного клинического случая, при создании медицинских стандартов и формуляров, а также общем планировании деятельности здравоохранения [12]. Предложенная в начале 90-х гг. концепция **доказательной медицины** подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [2]. Подобный подход позволяет уменьшить уровень врачебных ошибок, облегчить процесс принятия решения для практических врачей, администрации лечебных учреждений и юристов, а также снизить расходы на здравоохранение и претворять в жизнь крупные социально-ориентированные медицинские проекты и инициативы [2].

Прошло почти 10 лет после появления первого международного руководства по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) [1]. Российские врачи уже в 1996 г. имели возможность познакомиться с этим документом и применять его в своей практике. Имеется опыт создания аналогичных стандартов по лечению БА, ориентированных на отечественные условия и особенности системы здравоохранения в нашей стране [4]. Можно констатировать, что работа с подобными руководствами заставляет нас во многом пересмотреть вопросы обучения и самообразования практических специалистов, стимулирует отказ от рутинных и недостаточно эффективных методов диагностики и лечения и, в конечном счете, повышает уровень медицинской помощи больным БА.

Стандарты и протоколы по клинической практике предназначены, главным образом, для врачей широкого профиля (терапевты поликлиник и стационаров, врачи скорой помощи) и посвящены наиболее общим вопросам диагностики и лечения. Поэтому для этих руко-

водств характерны строго ограниченный объем теоретических сведений и отсутствие описаний редких форм заболевания и новых экспериментальных методов лечения. Но благодаря этому они выполняют свою основную функцию — предоставляют врачам необходимую и точную информацию, позволяют оптимизировать лечебный процесс и обеспечить одинаково высокое качество медицинской помощи в любом из лечебных учреждений.

Первые руководства по клинической практике [1, 3] строились по принципу консенсуса группы специалистов, однако в наши дни этого подхода явно недостаточно. Современный врач нуждается в строго взвешенных рекомендациях, основанных на данных наиболее качественно выполненных клинических исследований. Поэтому применение методов доказательной медицины, и в частности рейтинговой системы рекомендаций, на наш взгляд, более перспективно при подготовке будущих руководств по клинической практике и в дальнейшем обещает стать стандартом при подготовке подобных документов.

Цель настоящего обзора — ознакомить практических врачей с результатами использования концепции доказательной медицины на примере рекомендаций по лечению больных БА. При этом обоснование каждой из рекомендаций проводится с учетом уровня доказательности в соответствии с системой, принятой в доказательной медицине.

Уровень доказательности. Удобным механизмом, который позволяет каждому специалисту легко оценить качество каждого клинического исследования и достоверность полученных данных, является предложенная в начале 90-х гг. рейтинговая система оценки клинических исследований. Для непосредственной оценки исследования используются понятия — *уровень доказательности*. Обычно выделяют от 3 до 7 уровней доказательности [19], при этом с возрастанием порядкового номера уровня (обозначается латинскими числами) качество клинического исследования снижается, а ре-

зультаты представляются менее достоверными или имеют только ориентировочное значение [11].

К I уровню в доказательной медицине принято относить хорошо разработанные, крупные, рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования. К этому же уровню доказательности принято относить данные, полученные в ходе мета-анализа нескольких рандомизированных, контролируемых исследований [2].

Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования (в том случае, когда получить статистически корректные результаты, не удалось из-за малого числа больных, включенных в исследование) относят ко II уровню доказательности, а исследования «случай-контроль» или когортные исследования — к II или III уровню. Наконец, данные, содержащиеся в отчетах экспертных групп или консенсусах специалистов, принято относить к III или IV уровню [2].

В зависимости от мнения составителей (национальные общества доказательной медицины, общества специалистов) одно и то же исследование в различных рейтингах может относиться к разным уровням, однако общий порядок распределения исследований — практически везде одинаков. Так, в каждом из этих рейтингов первое место принадлежит крупным, рандомизированным, двойным слепым, плацебоконтролируемым исследованиям (как наиболее достоверным источникам информации), а завершается каждый рейтинг мнениями отдельных специалистов и данными крупных руководств по клинической практике.

В системе доказательной медицины отдельные практические рекомендации по диагностике и лечению различных заболеваний также имеют свой рейтинг — *степень убедительности рекомендаций* (обозначаются латинскими буквами). Система рейтинга рекомендаций в англоязычной литературе обозначается как сила рекомендаций (Strength of recommendation). При этом рекомендации, вытекающие из исследований I уровня, обозначаются как А, II уровня — В и т.д. Кроме того, к рекомендациям В относятся экстраполяции из исследований I категории доказательности, а рекомендации С строятся как на основании исследований III уровня доказательности, так и на экстраполяции данных исследований I и II уровня. Таким образом, рекомендации уровня А представляются вполне убедительными, так как опираются на веские доказательства, у рекомендаций уровня В — убедительность относительная, а для рекомендаций уровня С имеющихся доказательств недостаточно, но и эти рекомендации могут использоваться с учетом определенных обстоятельств. Положения, относимые к уровню D и E, представляются доказанными недостаточно [2, 11].

В настоящем обзоре была принята система оценки клинических исследований Canadian asthma consensus

report (1999) [8]. При присвоении отдельным рекомендациям того или иного рейтингового уровня авторы опирались на мнение экспертов Великобритании и Канады [7, 18, 25].

Рекомендации по диагностике, оценке состояния больных и лечению бронхиальной астмы

Общие принципы лечения бронхиальной астмы в амбулаторных условиях

Бронхиальная астма характеризуется значительной вариабельностью тяжести течения. Поэтому для терапии бронхиальной астмы в конце 80-х гг. был предложен ступенчатый терапевтический подход, согласно которому каждой степени тяжести течения заболевания соответствует определенная схема лечения (рис. 1) [1].

Первоначально было принято выделять четыре степени тяжести бронхиальной астмы (рис. 2) [1, 3]. Впоследствии показалось рациональным выделить группу больных с «очень тяжелым течением БА», т.е. тех, у кого адекватный контроль достигается только при применении пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) [8]. К этой категории относят также пациентов с так называемой «трудной/тяжелой/ астмой» (аспириновый вариант астмы, ГКС-зависимая и ГКС-резистентная астма, лабильная астма) [10].

Общий алгоритм лечебного подхода к бронхиальной астме приведен на рис. 2. Он включает диагностический этап, выбор схемы первоначального лечения, подбор долговременной терапии заболевания и последующее наблюдение за больным. Так как бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей [1], эффективность терапии оценивается не как полное излечение, а как адекватный контроль за течением заболевания, предотвращающий обострения (табл. 1) [8].

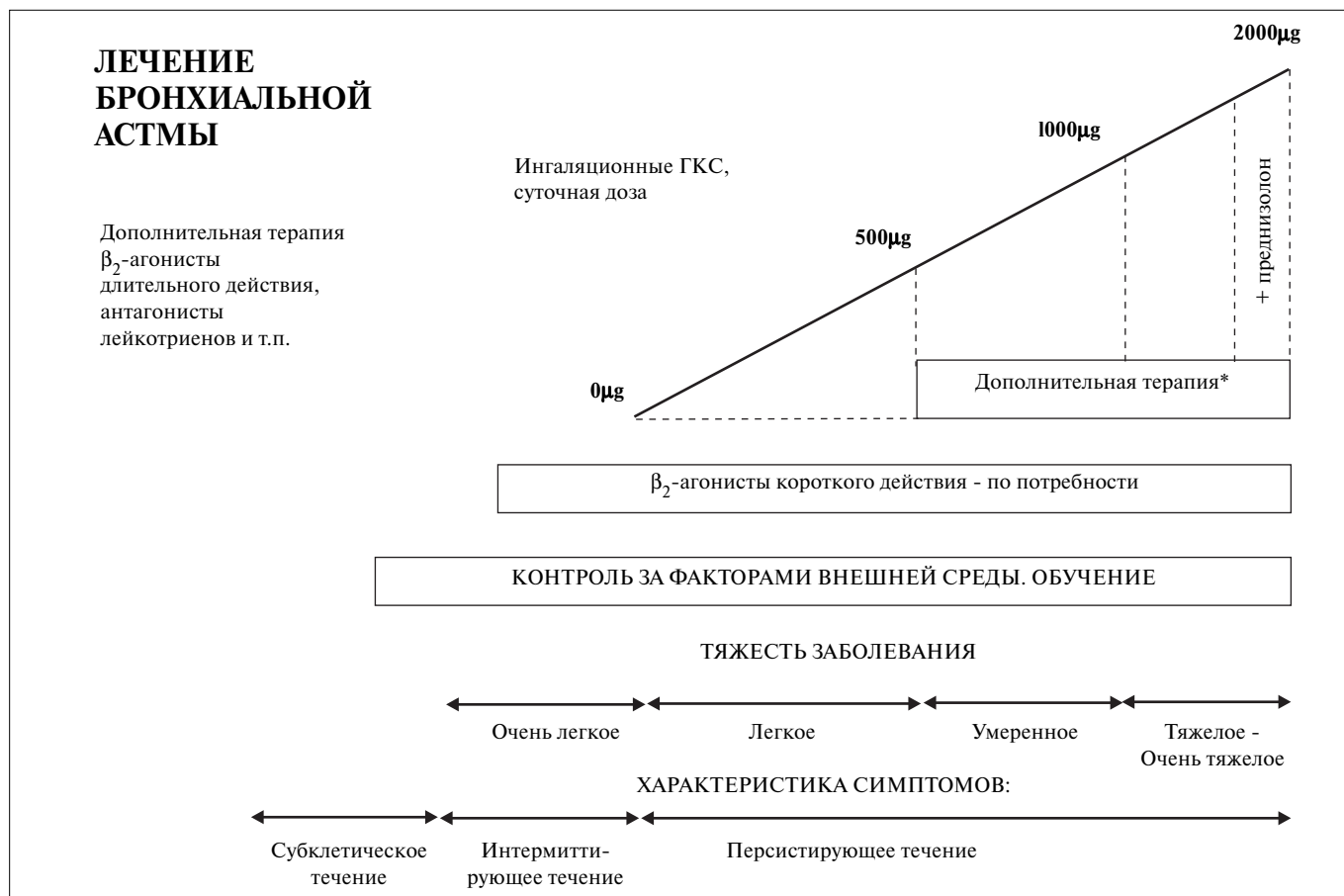
Диагностика и клиническая оценка бронхиальной астмы

Для подтверждения диагноза бронхиальной астмы и оценки тяжести состояния у всех больных с явлениями бронхообструктивного синдрома следует проводить исследование функции внешнего дыхания (С) [25]. К диагностическим критериям, специфичным для бронхиальной астмы, относятся (D) [1, 3]:

- увеличение $ОФВ_1 \geq 12\%$ (предпочтительнее $\geq 15\%$, т.е. примерно 180 мл) через 15 мин после ингаляции β_2 -агониста;
- увеличение $ОФВ_1 > 20\%$ (около 250 мл) после 10-14 дней лечения преднизолоном;
- значимая спонтанная вариабельность $ОФВ_1$.

При оценке $ОФВ_1$ и ПСВ следует ориентироваться

Ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы



на среднестатистические нормы для данной популяции, а в идеале - на индивидуальный лучший показатель данного больного, измеренный в период стабильного состояния (С) [3].

Когда проведение спирометрии или бронхопровокационного теста недоступны, можно оценить переменный характер бронхообструкции ($\geq 20\%$) при многодневном измерении ПСВ в домашних условиях, что также может указывать на наличие бронхиальной астмы (В) [8].

Для установления диагноза бронхиальной астмы используют бронхопровокационный тест с метахолином (С) [8].

Бронхиальная астма и факторы внешней среды

В целом, тяжесть симптомов астмы коррелирует со степенью чувствительности больного к аллергенам [1], хотя у целого ряда пациентов аллергия не играет ведущей роли в течении заболевания. Следует помнить, что увеличение объема медикаментозной терапии не должно заменять предотвращение контакта больного с аллергенами и irritантами (С) [1].

Больным астмой также следует избегать контакта с

табачным дымом (С) [1] и строго воздерживаться от курения (В) [25].

Больным с астмой следует избегать высокой концентрации irritантов во вдыхаемом воздухе (С) [8], но до сих пор не имеется достаточных данных об эффективности применения для этих целей увлажнителей и других средств очистки воздуха (С) [8].

Все взрослые больные с первично возникшей астмой должны проходить обследования для исключения профессионального характера заболевания (В) [5, 8].

Мониторинг

и обучение больных бронхиальной астмой

Обучение пациентов является обязательным компонентом лечения астмы (А) [3]. Целью обучения является контроль за течением заболевания и выбор правильного поведения больного в различных ситуациях, связанных с заболеванием. Программа обучения не должна строиться только на ознакомлении больных с соответствующей литературой (А), а обучение больных необходимо проводить при каждом личном контакте медицинских работников с пациентами (В) [8], что требует хорошего контакта между медицинским работником и обучаемым (С) [3].

Алгоритм лечения бронхиальной астмы

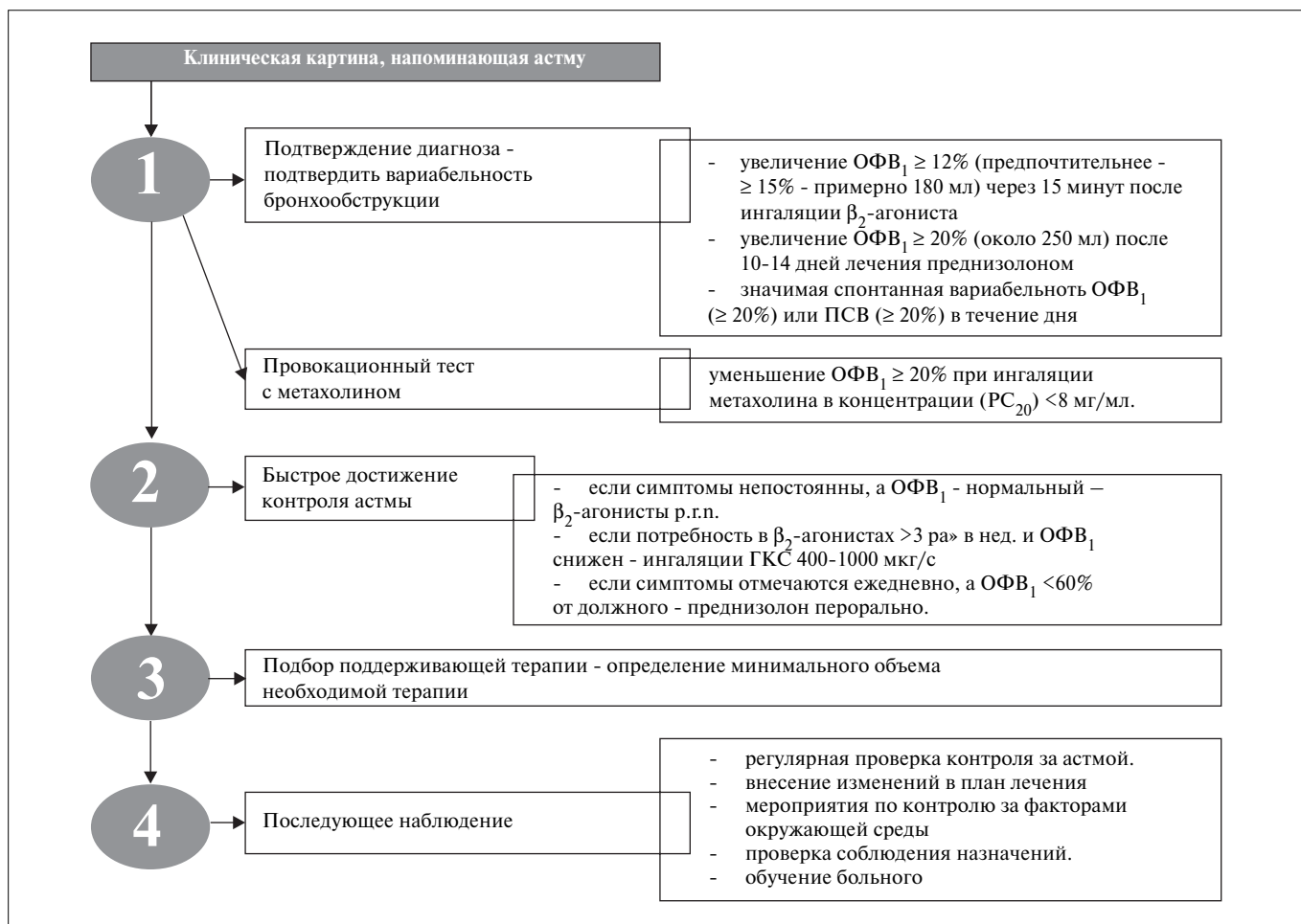


Таблица 1

Признаки контроля за течением астмы [8]

Параметры	Их частота или характеристика
Дневные симптомы	< 4 дней в нед.
Ночные симптомы	< 1 ночи в нед.
Обострения	Легкие, редко
Физическая активность	Нормальная
Отсутствие на работе или учебе из-за заболевания	Нет
Потребность в β ₂ -агонистах короткого действия	< 4 доз в нед.
Величина ОФВ ₁ или ПСВ	> 85% от индивидуального лучшего показателя
Дневные вариации ПСВ*	< 15%

Примечание:

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 сек.

ПСВ - пиковая скорость на выдохе.

* - $(\text{ПСВ}_{\text{max}} - \text{ПСВ}_{\text{min}}) \cdot 100\% / \text{ПСВ}_{\text{max}}$

Наиболее удобными и информативными средствами контроля за эффективностью лечения является наблюдение за функцией внешнего дыхания (спирография и пикфлоуметрия) (А) и определение потребности в бронхолитиках (А) [2, 15] в том случае, если пациент ежедневно фиксирует показатели ПСВ и симптомы своего заболевания в виде дневника (А) [8]. Постоянный

мониторинг ПСВ может быть полезен у некоторых пациентов, особенно у больных со сниженным восприятием бронхообструкции (С) [8].

Для улучшения контроля за заболеванием для каждого пациента должен составляться письменный индивидуальный план лечения, основанный на самооценке симптомов (В) [3].

Иммунотерапия

В общем случае проведение иммунотерапии не может быть рекомендовано для лечения бронхиальной астмы (В) [8]. Она не должна заменять проведение гипоаллергенного режима (С). Возможность иммунотерапии может рассматриваться в тех случаях, когда предотвращение контакта с аллергеном и фармакотерапия не приводят к адекватному контролю за активностью заболевания (А). Хорошо контролируемая астма не является противопоказанием к проведению иммунотерапии по поводу аллергического риноконъюнктивита и гиперчувствительности к яду насекомых (С) [8].

Ингаляционные ГКС

Ингаляционные ГКС эффективны при лечении БА (А) [5] и могут способствовать сокращению применения системных ГКС у больных с ГКС-зависимым течением БА (А) [7]. Назначение ингаляционных ГКС больным БА позволяет увеличить величину ПСВ и уменьшить потребность в бронхолитиках (А) [6]. Лучший уровень контроля за течением БА быстрее достигается при использовании более высоких доз ингаляционных ГКС (А) [6]. Позднее начало лечения ингаляционными ГКС в последующем бывает связано с более низкими результатами функциональных тестов (С) [8].

Все препараты из группы ингаляционных ГКС в эквивалентных дозах обладают одинаковой эффективностью (А) [3]. В проведенных исследованиях была доказана высокая эффективность ингаляционных ГКС при назначении два раза в день. При применении ГКС четыре раза в день эффективность лечения незначительно возрастает по сравнению с назначением той же дозы дважды в день (А) [7].

Ингаляционные ГКС следует рекомендовать тем больным, у которых обычная потребность в применении β_2 -агонистов короткого действия составляет 2 или 3 раза в день и более (А) [7]. Первоначальная дневная доза ингаляционных ГКС обычно составляет 400–1000 мкг (беклометазона), при более тяжелом течении бронхиальной астмы можно рекомендовать более высокие дозы ингаляционных ГКС или начать лечение системными ГКС (С) [7]. Стандартные дозы ингаляционных ГКС (эквивалентные 800 мкг беклометазона) при неэффективности могут быть увеличены до 2000 мкг в пересчете на беклометазон (А) [7].

Если при лечении ингаляционными ГКС достигнут положительный результат, дозу ГКС следует постепенно снижать до минимальной, обеспечивающей контроль за проявлениями астмы (С) [3]. Снижение доз ингаляционных ГКС следует осуществлять постепенно, уменьшая дозу на 25–50 % от исходной, после того как состояние больного остается устойчивым в течение 3 мес (С) [7].

При обострениях бронхиальной астмы следует уве-

личить дозу ингаляционных ГКС в 2–4 раза (D) [8] или назначить преднизолон в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут (А) [3, 17]. Повышенная доза ГКС должна поддерживаться в течение 10–14 дней (С) [18].

Существенные опасения больных вызывает безопасность применения ГКС. Между тем, ингаляционные ГКС в низких и средних дозах сравнительно редко вызывают клинически значимые нежелательные эффекты и обладают очень хорошим отношением риск/польза (А) [8].

Пациентам, наследственность которых отягощена появлением глаукомы, повышением внутриглазного давления, через 5 дней регулярного приема ингаляционных ГКС должны пройти обследование окулиста, которое в дальнейшем следует регулярно повторять (D) [8]. Взрослым пациентам, получающим > 1000 мкг/сут в пересчете на беклометазон дипропионат, показано проведение денситометрии, в том случае если у них имеются факторы риска остеопороза (С) [8].

Больные, регулярно принимающие ингаляционные ГКС, должны после ингаляций полоскать полость рта водой для предотвращения системной адсорбции препарата (А) [3]. Применение спейсера также снижает риск нежелательного действия ингаляционных ГКС (D) [1, 3].

 β_2 -агонисты короткого действия

β_2 -агонисты короткого действия являются наиболее эффективными бронхолитическими средствами для купирования симптомов бронхиальной астмы (А) и профилактики астмы физического усилия (А) [3, 22]. Хотя применение β_2 -агонистов короткого действия приводит к эффективному увеличению величины ПСВ (А) [18], эти препараты не должны рекомендоваться для постоянного применения в качестве базисной терапии (А) [1]. Наличие у больного потребности в ежедневном приеме β_2 -агонистов является показанием к назначению противовоспалительной терапии (А) [1, 3].

Если у больного бронхоспазм провоцируется физической нагрузкой, то до выполнения физических упражнений рекомендуется применять β_2 -агонисты короткого действия (А) [1]. Например, сальбутамол более эффективен для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, чем хромогликат натрия (А) [7].

Пероральные бронхолитики следует рассматривать как препараты второго ряда после ингаляционных бронхолитиков (С) [3].

 β_2 -агонисты длительного действия

Применение β_2 -агонистов длительного действия является альтернативой увеличения доз ингаляционных ГКС при недостаточном контроле за течением астмы [13, 23]. Эти лекарственные средства могут применять-

ся в качестве дополнительной терапии при умеренном и тяжелом течении астмы (А) [3, 8]. Не рекомендуется применять β_2 -агонисты длительного действия для купирования острых приступов астмы (за исключением формотерола) и применять эти лекарственные средства при отсутствии противовоспалительной терапии (В). На фоне применения β_2 -агонистов длительного действия должен быть продолжен прием препаратов с коротким действием для купирования симптомов (В) [3].

У большинства больных, получавших сальметерол, удается достигнуть удовлетворительного контроля за течением БА при назначении его по 50 мкг дважды в сутки (В) [13]. Сальметерол вызывает значимую бронходилатацию в течение 12 ч; при назначении препарата в суточной дозе 100 мкг побочные эффекты не существенны, но при увеличении дозы их риск увеличивается (В) [13]. Применение сальметерола 2 раза в день более эффективно, чем использование препаратов короткого действия 4 раза в течение дня (А) [7]. Назначение сальметерола у больных с недостаточным контролем за течением БА может быть столь же эффективно, как увеличение дозы ингаляционных ГКС в 2 раза [23].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТ) являются альтернативой увеличения доз ингаляционных ГКС при недостаточном контроле за течением астмы. Эти лекарственные средства могут применяться совместно со средними и высокими дозами ингаляционных ГКС (А) [3]. Недостаточно данных, которые позволили бы отнести АЛТ к числу противовоспалительных препаратов первого выбора у больных бронхиальной астмой, однако у пациентов, которые не могут принимать ГКС, АЛТ являются препаратами выбора (D) [8]. Другим показанием к назначению АЛТ является аспириновый вариант бронхиальной астмы (D) [8].

Дополнительная терапия

Препараты хрома. Кромогликат натрия и недокромил могут применяться как альтернатива β_2 -агонистам для предотвращения астмы физического усилия (А) [3]. Не существует свидетельств, на основании которых можно предпочесть недокромил хромогликату натрия или наоборот (А) [1]. Хотя недокромил более эффективен, чем плацебо, однако степень его эффективности не позволяет рекомендовать препарат в качестве средства первого ряда лечения БА (А), тем не менее у детей младше 12 лет и взрослых с легким течением астмы он может являться альтернативой низким дозам ингаляционных ГКС, не обладая нежелательными эффектами ГКС (А).

Теофиллин. Теофиллин не должен применяться при бронхиальной астме в качестве препарата первого ряда

(А) [3]. У пациентов с течением астмы, при котором средние дозы ингаляционных ГКС неэффективны, добавление к теофиллину лечению ГКС может улучшить контроль за течением астмы и сократить потребность в ГКС (В) [1]. Дозу теофиллина следует увеличивать постепенно путем титрации (С) [1].

Антихолинэргические средства. Препараты этой группы не рекомендуются в качестве препаратов первого ряда для лечения бронхиальной астмы, за исключением случаев толерантности к действию β_2 -агонистов (С) [8].

Кетотифен не рекомендуется для лечения бронхиальной астмы (В) [8].

Средства доставки

При лечении бронхиальной астмы ингаляционный путь доставки бронхолитиков и противовоспалительных препаратов является более предпочтительным, чем назначение этих лекарственных средств перорально или парентерально (А) [3]. В последние годы существенно расширился арсенал средств доставки ингаляционных препаратов. Условно принято выделять аэрозольный дозированный ингалятор (применяются со спейсером или без него), порошковые ингаляторы (турбухальер, дискхальер, циклохальер и т.д.) и небулайзер. Существует алгоритм подбора больному адекватного средства доставки (С) [8]. Согласно этому алгоритму, первоначально больным астмой следует назначать лекарственные препараты в виде дозированных аэрозольных ингаляторов. Если при употреблении дозированных ингаляторов у больного возникают трудности, следует дополнительно применять спейсер большого объема (объем > 0,75 л). Если же и при использовании дозированного ингалятора со спейсером больной не справляется с техникой ингаляций или не может применять их в течение всего дня, то ему показано назначение препарата в виде порошкового ингалятора наиболее дешевой модели или дозированного аэрозольного ингалятора «легкое дыхание».

Аэрозольный ингалятор со спейсером показан для всех возрастных групп, у пожилых больных и детей можно применять аэрозольный ингалятор со спейсером, оснащенным лицевой маской (В). При использовании любой системы доставки ингаляционных препаратов необходимо периодически оценивать технику ингаляции и проводить обучение больных (А) [3].

Применение ингаляционных ГКС через спейсер позволяет уменьшить риск кандидоза полости рта (А) [6]. При обострении бронхиальной астмы использование спейсера большого объема является эффективной альтернативой применению небулайзера, при этом удается в несколько (до 7-14) раз уменьшить дозы бронхолитических средств (А) [7]. Аэрозольные ингаляторы со

спейсером большого объема ($>0,75$ л) можно рекомендовать и при тяжелых обострениях астмы (А) [7].

Дозированные аэрозольные ингаляторы столь же эффективны, как порошковые ингаляторы (А), в том числе аутохаллер (А) [3, 21].

Лечение бронхиальной астмы в условиях стационара

Признаком нестабильного течения БА на всех ее стадиях является увеличение потребности в ингаляционных β_2 -агонистах (С), более частое, чем обычно, появление симптомов бронхообструкции и уменьшение величины ПСВ (А) [2, 8].

Пациенты, у которых величины $ОФВ_1$ и ПСВ, измеренные до начала лечения, меньше 40% от индивидуального лучшего показателя (ИЛП) или должных величин (ПСВ <100 л/мин и $ОФВ_1 <1,0$ л) нуждаются в госпитализации в стационар (А) [7].

КУПИРОВАНИЕ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.

1. **Дополнительная терапия кислородом** показана больным с обострением бронхиальной астмы и должна проводиться до тех пор, пока уровень сатурации не превысит 94% (D). Измерение газов артериальной крови показано больным в критическом состоянии с признаками гиперкапнии и при снижении сатурации $<90\%$ (D) [16].
2. **β_2 -агонисты короткого действия** относятся к препаратам первого ряда для лечения обострений бронхиальной астмы. Эти препараты назначаются в виде ингаляций, а титрация дозы производится с учетом объективных и клинических признаков бронхообструкции (А). β_2 -агонисты не должны применяться внутривенно вместо ингаляций при лечении обострения БА (А), так как ингаляции салбутамола более эффективны, чем его внутривенное назначение (А) [24]. Бронхолитики могут применяться парентерально в тех случаях обострений БА, когда назначение ингаляционных средств проблематично (например, при выраженном кашле) (С) [18].
3. **Выбор средства доставки** (дозированный ингалятор, спейсер, небулайзер) зависит от характера проводимой терапии, доступности этих устройств и индивидуальных особенностей пациента (А). Применение аэрозольного ингалятора со спейсером большого объема более предпочтительно, чем использование небулайзера, независимо от возраста и тяжести состояния больного (А) [3, 21].
4. **Системные ГКС.** Все больные, поступившие в стационар по скорой медицинской помощи с обострением БА, являются вероятными кандидатами для

назначения системных глюкокортикостероидов (А) (см. также показания к назначению системных ГКС; табл. 2). При тяжелом обострении БА внутривенное и пероральное назначение ГКС демонстрирует одинаковую эффективность (А), поэтому при обострениях бронхиальной астмы следует использовать пероральные ГКС (А) [3]. Преднизолон назначается перорально в дозе 30–60 мг ежедневно до тех пор, пока не купируется обострение и течение астмы не становится контролируемым, а показатели функции внешнего дыхания не возвращаются к исходным. Обычно бывает достаточным применение преднизолона в течение 7–14 дней, хотя лечение может быть продолжено до трех недель (С) [17]. Наибольший риск желудочно-кишечного кровотечения имеет место у больных, уже имевших в анамнезе кровотечения или применявших антикоагулянты (С) [25]. В том случае, если продолжительность лечения пероральными ГКС не превышала 2 нед., отменять их прием следует одномоментно (С) [8].

5. **Применение холинолитиков** в сочетании с β_2 -агонистами можно рекомендовать при обострениях астмы средней тяжести, они также могут оказаться эффективными при тяжелых обострениях БА (А) [9].
6. **Назначение теофиллина** не показано в первые 4 часа пребывания пациента в стационаре (А) [7].

При лечении обострений бронхиальной астмы, резистентных к лечению, можно применять адреналин (внутримышечно и внутривенно) (В) [3, 18], салбутамол (внутривенно), магния сульфат внутривенно (А), гелиокс (С) [16]. При экстренной интубации следует применять кетамин и сукцинилхолин (А) [16].

Таблица 2

Рекомендации Британского торакального общества
по назначению системных ГКС при обострениях астмы (D) [25]

- ухудшение состояния и усиление симптомов «день ото дня»;
- падение ПСВ ниже 60 % от индивидуального лучшего показателя;
- нарушение сна из-за симптомов БА;
- постоянное наличие симптомов астмы в утренние часы (до полудня);
- уменьшение ответа на ингаляционные бронхолитические средства;
- появление и увеличение потребности в ингаляциях бронхолитических средств.

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА.

1. Все больные, поступившие в стационар по скорой медицинской помощи с обострением БА, должны получать системные глюкокортикостероиды (А) [8, 25] (табл. 2). Всем пациентам показано назначение

- ингаляционных ГКС в дополнение к терапии системными ГКС (D) [7].
2. β_2 -агонисты короткого действия должны назначаться в ингаляционной форме, выбор средства доставки (дозированный ингалятор, спейсер, небулайзер) зависит от характера проводимой терапии, доступности этих устройств и индивидуальных особенностей пациента (A) [3]. Применение аэрозольного ингалятора со спейсером большого объема более предпочтительно, чем использование небулайзера, благодаря быстрому ответу на лечение, простоту в титрации дозы и более эффективному использованию госпитального штата (A) [7].
 3. Холинолитики можно применять в сочетании с β_2 -агонистами в течение 24-48 ч при тяжелых обострениях астмы и, возможно, при обострениях средней тяжести (A) [18].
 4. Оценка ответа на лечение и критерии выписки пациента из стационара должны базироваться на результатах серии исследований ФВД и уровне контроля за симптомами (C) [8].
 5. Пациенты с величиной ОФВ₁ и ПСВ < 40% от индивидуального лучшего показателя, больные с гиперкапнией, отсутствием ответа на лечение или отрицательной динамикой состояния должны продолжать лечение в условиях отделения интенсивной терапии (D) [8].
 6. Обучение пациента, включая составление индиви-

дуального плана лечения, должно происходить уже в период госпитализации (A) [8].

7. После выписки из стационара пациенты должны продолжить прием системных ГКС (30-60 мг/сут) по крайней мере в течение 7-10 дней (A) (примечание: на Западе, как правило, продолжительность госпитализации не велика) [7].
8. Пациенты, перенесшие тяжелое обострение бронхиальной астмы, должны быть осмотрены специалистом в период пребывания в стационаре или наблюдаться в амбулаторных условиях после выписки (D) [3].
9. Пациенты, у которых уровень достиг ОФВ₁ > 70% от должного, имеющие доступ к необходимым медикаментам, обладающие адекватной техникой ингаляции и получившие индивидуальный лечебный план, могут быть выписаны из стационара (D) [8].

Abstract

Asthma is an illness with many variations in cause and severity. Many treatment options are available to control and reverse asthma symptoms. What's the best treatment? It is important to provide more effective care for asthma from the point of view of evidence-based medicine. While the situations and outcomes varied to some degree, the morbidity and resource utilization attributable to asthma can be strikingly reduced if moderate and severe asthmatics receive expert care

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения профилактики астмы: Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология 1996; Приложение 1: 1-165.
2. Доказательная медицина. Клиническая фармакология, 1999; 6: с. 3-9.
3. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Национальный институт сердца, легкие и кровь. NIH publication № 97-4051A. Май 1997// Пер. под ред. проф. А.Н. Цой. М.; Грантъ. 1998. - 50 с.
4. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких // Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.; Грантъ. 1999. - 40 с.
5. Цой А.Н., Архипов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы // Русский медицинский журнал. - М. - 2001. - № 1 (т. 9). с. 4-8.
6. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S 51-53
7. Beveridge R.C., Grunfeld A.F., Hodder R.V., et al. Guidelines for the emergency management of asthma in adults // Can Med Association J - 1996.- Vol. 155.- p. 25-37.
8. Canadian asthma consensus report, 1999. CMAJ 1999; 161 [11 Suppl].
9. Casavant M.G., Kuffner E.K., Silverman R., et al. Ipratropium Bromide in Emergency Management of Acute Asthma Exacerbation // Annals of Emergency Medicine.- 2000. - Vol. 35.- # 2.- p. 47-49.
10. Difficult/therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198-1208.
11. Eccles M., Clapp Z., Grimshaw J., Adams P.C., Higgins B., Purves I., Russell I. North of England evidence based guidelines development project: methods of guidelines development. BMJ, 1996; 312: 760-762.
12. Emond S. D., Camargo C.A., Nowak R.M. Advances, Opportunities, and the New Asthma Guidelines. Annals of Emergency Medicine; Volume 31; Number 5; May 1998; p. 590-594.
13. Greening AP, Wind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet, 1994; #344; p.219-224.
14. Janson C., Boe J., Crompton G.K. Acute asthma. Eur Respir Rev 2000; 10, 76: 503-506.
15. Koury T. G., Counsellman F. L., Huff J. S. et al. Comparison of Peak Expiratory Flow Rate With Speaking Time in ED Patients Presenting With Acute Exacerbation of Asthma. American Journal of Emergency Medicine. Volume 16; Number 6; October 1998; p. 572-575.
16. Levy B.D., Kitch B., Fanta C.H. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. Int. Care Med 1998; 24: 105-117.
17. Lin R. Y., Persola G.R., Westfal R.E. Early Parenteral Corticosteroid Administration in Acute Asthma. American Journal of Emergency Medicine; Volume 15; Number 7; November 1997; p 621-625.
18. Lipworth B. Treatment of acute asthma. Lancet, 1997, 350 (suppl. II), 18-23.
19. North of England evidence based guidelines development project: summary version of methods of evidence based guideline for the primary care management of asthma in adults. BMJ, 1996; 312: 762-766.
20. O'Donohue W. J. Guidelines for the Use of Nebulizers in the Home and at Domiciliary Sites. Report of a Consensus Conference. Chest; Volume 109; Number 3; March 1996; p. 814-820.
21. Raimondi A.C., Schottlander J., Lombardi D., et. al. Treatment of Acute Severe Asthma With Inhaled Albuterol Delivered via Jet Nebulizer, Metered Dose Inhaler With Spacer, or Dry Powder// Chest.- 1997.- #112.- p. 24-28.
22. Rodrigo C., Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. Chest 1998; 113: 593-598.
23. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ, 20 MAY 2000; Vol 320; 1368-1379.
24. Swedish Society of Chest Medicine. High doses inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma// Eur Respir J.- 1990.- # 3.- p. 163-170.
25. The British Guidelines on Asthma Management: 1995 review and position statement. Thorax, 1997; 52 (suppl 1): 1-21.

Лечение гипертонического криза: взгляд с позиций доказательной медицины

Е.В. Шляхто, А.О. Конради
НИИ Кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

В отношении артериальной гипертензии (АГ) как в мире, так и в Российской Федерации существуют четкие стандарты выбора лекарственной терапии, а также относительно ясны вопросы определений и классификации [1-3]. Однако реальное внедрение этих стандартов происходит достаточно медленно и далеко не всегда на практике соблюдаются рекомендации по выбору препаратов и цели терапии. Одной из наиболее проблематичных в этом отношении сфер является оказание неотложной помощи при гипертонических кризах. Данные состояния в практическом здравоохранении по-прежнему имеют неоднозначную трактовку определения и еще большие индивидуальные различия в выборе лечебных мероприятий, основанные на устаревших представлениях, личном опыте и субъективных суждениях. В то же время в печати чаще всего обсуждаются вопросы хронической терапии АГ, а лечение неотложных состояний, и в частности гипертонических кризов, освещается недостаточно. Это обстоятельство связано, по-видимому, с одной стороны, с тем, что аналогичным вопросам уделено недостаточное внимание даже в международных рекомендациях. С другой стороны, международные стандарты лечения неотложных состояний существенно отличаются от традиционных отечественных представлений и более сложны для выполнения на практике, так как предполагают использование лекарственных препаратов или их форм, не получивших в России широкого распространения или даже не имеющих государственной регистрации. Кроме того, если для выработки тактики долгосрочного лечения артериальной гипертензии стандарты и рекомендации основываются на результатах многочисленных проспективных клинических исследований, т.е. на принципах доказательной медицины, то в отношении непосредственной тактики для ряда неотложных состояний эти результаты долгосрочных наблюдений сегодня отсутствуют. Наконец, лечение неотложных состояний в большинстве случаев лежит за рамками кардиологии как специальности и предполагает участие других специалистов, что еще более усложняет унификацию врачебной тактики.

Настоящий обзор посвящен стандартизованным подходам к лечению состояний, связанных с острым подъемом АД, основанным на данных доказательной медицины в свете имеющихся сегодня международных и российских рекомендаций. Авторы ставили задачу обобщить имеющиеся данные о патофизиологических механизмах гипертонических кризов, а также ближайших и отдаленных результатах различных схем терапии прежде всего с позиций эффективного и безопасного применения, что является основой принципа доказательной медицины. Несмотря на это, многие вопросы лечения АГ в острых ситуациях по-прежнему являются спорными, а применяемые методы лечения недостаточно доказанными, на что также обращается внимание читателей.

Определение. Согласно рекомендациям ВНОК 2001 г. [1], сегодня понятие о гипертонических кризах и их классификации приведено в соответствие с мировыми представлениями (рекомендации JNC [2]). К данным состояниям относят все случаи, когда резкое и значимое повышение АД привело к той или иной ситуации, представляющей непосредственную опасность для боль-

ного. Поскольку основу для врачебной тактики в данном случае составляет не столько уровень АД или патогенетический механизм, приведший к его повышению, а возникшее осложнение и, соответственно, срочность врачебных мероприятий, то все состояния, при которых требуется в той или иной степени быстрое снижение АД, подразделяют на две большие группы.

1. Состояния, требующие неотложной терапии (hypertensive emergencies) (снижения АД в течение первых минут и часов при помощи парентерально вводимых препаратов).

Неотложной терапии требует такое повышение АД, которое ведет к появлению или усугублению симптомов со стороны «органов-мишеней» - нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда, острой левожелудочковой недостаточности, расслаивающей аневризме аорты, эклампсии, инсульту. Незамедлительное снижение АД может потребоваться также при травме центральной нервной системы, у послеоперационных больных при угрозе кровотечения и др. Лечение подобных состояний осуществляется, как правило, в стационаре в блоке интенсивной терапии.

2. Состояния, при которых требуется снижение АД в течение нескольких часов (hypertensive emergencies).

Само по себе резкое повышение АД, не сопровождающееся появлением симптомов со стороны других органов, требует обязательного, но не столь неотложного вмешательства и может купироваться пероральным приемом препаратов с относительно быстрым действием. Лечение неосложненного гипертонического криза возможно без госпитализации.

Таким образом, абсолютный уровень АД не является критерием диагноза гипертонического криза. Следует отметить, что большинство больных, госпитализируемых по данному показанию, имеют уровень диастолического АД более 120 мм рт. ст. [4].

Патогенез. Отметим, что классические представления об артериальном давлении как произведении сердечного выброса и сосудистого сопротивления сегодня не претерпели изменений и по-прежнему не отрицается факт, что для повышения АД необходимо либо увеличение сердечного выброса или внутрисосудистого объема жидкости, либо усиление вазоконстрикции, либо сочетание этих причин. Участие ренин-ангиотензиновой системы в подъеме АД может быть различным от ключевой роли при таких состояниях, как синдром злокачественной АГ, до малосущественной при преобладании задержки натрия и воды (эклампися). В связи с этим весьма перспективным в мире считается подход к лечению пациентов на основе активности ренина плазмы (АРП) [5]. Если она высока, то наиболее эффективными препаратами будут ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II и β -блокаторы, если АРП низка, то эффект достигается лишь от диуретиков, α -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов. К сожалению, подобный подход применим лишь при наличии достаточного количества времени и технической возможности для оценки АРП, последнее обстоятельство лимитирует его применение в нашей стране.

Общие принципы лечения больного с кризом. Ситуация выбора препарата у больного с кризом осложняется скудностью имеющихся данных обследования, необходимостью быстрого принятия решения и наличием осложнений, которые могут определять этот выбор.

В России это усугубляется и материально-техническими трудностями (оценка уровня АРП, катехоламинов, возможности магнитно-резонансных методов обследования и др.).

1. При лечении криза первоначально следует выявить признаки, которые определяют степень срочности снижения АД. Кроме того, ряд данных анамнеза может позволить установить непосредственную причину резкого повышения АД (синдром отмены некоторых лекарств, использование сопутствующей терапии и др.).
2. Из лабораторных обследований следует оценить уровень электролитов в сыворотке, креатинин, клинический анализ крови и анализ мочи. В обязательном порядке выполняются электрокардиограмма и рентгенограмма органов грудной клетки. При наличии технической возможности делают забор крови на катехоламины и АПР, несмотря на то, что результаты такого анализа могут быть получены не ранее чем через сутки.
3. Необходимо специально зафиксировать внимание на возможности расслаивающей аневризмы аорты, так как в данном случае тактика ведения меняется.
4. При отсутствии подозрений на расслоение аорты следует использовать по очереди лекарственные препараты, влияющие на различные звенья патогенеза. Наличие эффекта или его отсутствие будет служить индикатором соответствия лечения основному патогенетическому механизму подъема АД, поскольку в данном случае это является единственным ориентиром. В качестве первой линии желательно применять препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему (РАС) — ингибитор АПФ (табл. 1). Затем используется препарат смешанного действия (α - и β -блокатор) для определения возможного вклада катехоламинового механизма и, наконец, тестируется последнее патогенетическое звено — задержка жидкости и назначается фуросемид. Порядок назначения препаратов может изменяться с учетом индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации, в частности вероятности побочных эффектов [5]. Фентоламин становится препаратом первого выбора при подозрении на криз при феохромоцитоме, диу-

Таблица 1

Препараты для лечения гипертонических кризов

Группа препаратов	Препараты	
	для перорального приема	для парентерального приема
Ингибиторы АПФ	Каптоприл	Эналаприлат
Диуретики	Фуросемид	Фуросемид
Препарат центрального действия	Клонидин Гуанфацин	
β -блокаторы	Метопролол	Эсмолол Метопролол
α -блокаторы	Празозин Теразозин Доксазозин	Фентоламин
α - и β -блокаторы	Лабеталол Карведилол	Лабеталол
Периферический вазодилатор		Нитропруссид натрия

ретики — при очевидной клинической и анамнестической картине водно-солевого криза. В случае наличия противопоказаний для β -блокаторов (бронхиальная астма) используются ганглиоблокаторы или антагонисты кальция недигидропридинового ряда.

Основные препараты для лечения кризов

Ингибиторы АПФ. Данную группу препаратов в большинстве случаев рекомендуется применять в первую очередь, так как их использование помогает одновременно ответить на вопрос об участии РАС в патогенезе данного состояния и блокировать токсические эффекты ангиотензина II на сосудистую стенку при злокачественной АГ. Эти препараты также предпочтительны у больных с сердечной недостаточностью, включая острую левожелудочковую недостаточность, при остром коронарном синдроме. Они противопоказаны при эклампсии беременных. Из рекомендуемых препаратов — каптоприл перорально и эналаприлат при внутривенном введении — обеспечивают снижение АД в течение первого часа.

Антиадренергические средства. Фентоламин (при подозрении на феохромоцитому) обладает немедленным действием. Быстрый ответ предполагает обследование в отношении феохромоцитомы. α -блокаторы эффективны также при низкорениновой АГ.

Диуретики (фуросемид). Используются при объемзависимых кризах, а также у больных с явлениями сердечной недостаточности. Эффект достигается в течение 30–60 мин. Дозу можно увеличивать до появления диуретического ответа.

Препараты центрального действия. Показаны при синдроме отмены данной группы препаратов. У таких пациентов могут также использоваться одновременно α - и β -адреноблокаторы.

Нитропруссид натрия. Данный препарат при внутривенном введении обладает чрезвычайно быстрым действием и при гибком дозировании обеспечивает управляемый контроль АД. Эти преимущества делают его незаменимым в ряде ситуаций, например при необходимости снижения АД перед оперативным вмешательством. Однако применение нитропруссида может вызвать чрезмерный гипотензивный ответ, что у ряда больных может привести к серьезным последствиям.

Введение нитропруссида натрия требует инвазивного мониторинга АД в условиях отделения интенсивной терапии. Не следует забывать о том, что данный препарат является токсичным и способствует образованию циангемоглобина при большой скорости введения. Токсичность усугубляется у больных, получающих диуретики, а также при хирургических вмешательствах [6].

Среди прочих препаратов эффективное снижение АД могут обеспечить нейролептики (дроперидол), используемые при остром коронарном синдроме и в ряде других ситуаций.

При наличии угрожающих осложнений (hypertensive emergencies) АД должно быть снижено на 25% в первые 2 ч и до 160/100 мм рт. ст. в течение последующих 2–6 ч. Не следует снижать АД слишком быстро для предотвращения ишемии ЦНС, почек и миокарда. При уровне АД выше 180/120 мм рт.ст. его следует измерять каждые 15–30 мин.

При лечении больного с неосложненным гипертоническим кризом амбулаторно используют пероральные препараты: β -блокаторы (метопролол), антагонисты кальция (нифедипин), клофелин, короткодействующие ингибиторы АПФ (каптоприл), α -блокаторы (празозин, теразозин). Снижение АД при отсутствии существенного поражения органов-мишеней должно производиться постепенно в течение 24–48 ч для исключения его возможного резкого падения.

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

АГ и инсульт

ОНМК по ишемическому типу. Практически у 80% больных с ишемическим инсультом наблюдается в той или иной степени повышение АД. Однако до сих пор вопрос лечения АГ у этой категории пациентов остается спорным. Это связано, прежде всего, с тем, что АД при инсульте спонтанно снижается до исходного уровня через 4 дня [7]. Вопрос о тактике — скорости и степени снижения АД у больных с острым нарушением мозгового кровообращения следует рассматривать с позиций изменений ауторегуляции мозгового кровотока. Следует помнить, что нижний предел ауторегуляции у больных с АГ существенно выше, чем у здоровых лиц, и снижение АД даже на 25% исходного может сопровождаться ухудшением кровотока в ишемизированных зонах мозга [8]. В этом аспекте интерес вызывает ряд рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что снижение АД у больных с инсультом может не улучшать прогноз. Так, в исследовании, которое было призвано ответить на вопрос о целесообразности применения тканевых активаторов плазминогена у больных с ишемическим инсультом, назначение антигипертензивной терапии сопровождалось 4-кратным увеличением риска смерти и худшим неврологическим прогнозом [9].

В другом контролируемом применении использование нимодипина у больных с ОНМК по ишемическому типу привело к увеличению летальности в первые месяцы от начала заболевания [10]. По-видимому, для изменений мозгового кровотока имеет значение выбор лекарственного препарата. Так, ряд исследований показал, что назначение ингибиторов АПФ, α -блокато-

ров и клонидина относительно безопасно для кровообращения в ишемизированной зоне и прогноза [11].

ОНМК по геморрагическому типу. В данном случае АГ наблюдается практически у всех больных и не склонна к спонтанному регрессу. Препаратом, обеспечивающим существенное улучшение прогноза больных с субарахноидальным кровоизлиянием, зарекомендовал себя нимодипин [12], который, тем не менее, может вызывать значимую гипотензию при внутривенном введении и обуславливать последующее назначение вазопрессоров. Использование нифедипина в данном случае более проблематично, так как показано возможное снижение перфузионного давления, а отдаленный прогноз таких пациентов не оценивался [12].

Относительно благоприятные результаты были получены у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы при лечении никардипином [14].

Таким образом, сегодня лечение АГ у больного с ОНМК по-прежнему представляется проблематичным с точки зрения имеющихся доказательств его пользы и безопасности. Эффективность активной антигипертензивной терапии при ишемическом типе инсультов не доказана, а применение антагонистов кальция у больных с кровоизлияниями в мозг нередко лимитировано гипотензивными реакциями [15, 16].

Расслаивающая аневризма аорты

Артериальная гипертензия встречается практически у всех пациентов с расслоением аорты. Среди основных факторов, которые обеспечивают риск расслоения аорты, выделяют артериальное давление, число сердечных сокращений и собственно сократительную силу миокарда, что в целом обеспечивает силу пульсовой волны. Естественно, что основу медикаментозной терапии у больных с подозрением на расслоение аорты будут составлять β -блокаторы и/или ганглиоблокаторы. При недостаточной эффективности и подготовке к оперативному вмешательству рекомендуется введение нитропрусида натрия. Использование блокаторов кальциевых каналов допустимо лишь при одновременном назначении β -адреноблокаторов. Целевым уровнем АД в данном случае является минимально переносимый [5, 17].

Инфаркт миокарда

Лечение инфаркта миокарда, включая отдаленный прогноз, является наиболее изученной проблемой. β -блокаторы и ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость больных и являются препаратами первой линии [18-20]. Несмотря на хороший антигипертензивный эффект использование блокаторов кальциевых каналов группы дигидропиридинов не рекомендуется при на-

Таблица 2

Выбор препарата при неотложных состояниях, связанных с повышением АД

Состояние	Препараты выбора	Комментарии
Расслаивающая аневризма аорты	β -блокатор (эсмолол) Лабеталол Нитропруссид натрия вместе с β -блокатором	Избегать гидралазина. АД снижать до максимально низких значений
Острый коронарный синдром	β -блокаторы Ингибиторы АПФ Нитроглицерин	Постепенное снижение АД Избегать прямых вазодилататоров
Острое нарушение мозгового кровообращения	Кровоизлияние — нимодипин Эсмолол, лабеталол Нитропруссид натрия	При ишемическом типе: ингибитор АПФ, клонидин, целесообразность быстрого снижения АД сомнительна
Эклампсия	Гидралазин, α -метилдопа, лабеталол, урапидил Сульфат магния (судорожный синдром)	Избегать ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, диуретиков, нитропрусида натрия
Острая левожелудочковая недостаточность	Нитропруссид натрия Нитроглицерин Эналаприлат Фуросемид Морфин	Избегать β -блокаторов, гидралазина
АГ при хирургических вмешательствах	Нитропруссид натрия Нитроглицерин (особенно после коронарной хирургии)	Имеется опасность тромбозов при гипотонии
Катехоламиновый криз	Фентоламин Лабеталол	Избегать диуретиков
Почечная недостаточность	Гидралазин, лабеталол	Избегать β -блокаторов
Пожилые пациенты	Использование более низких доз всех препаратов	Быстрое снижение АД более опасно Опасность ортостатической гипотонии
Синдром отмены клонидина	Клонидин Лабеталол Фентоламин + β -блокатор	Возможно использование трансдермальной формы клонидина

личии острой ишемии миокарда. Применение нитропруссида натрия может сопровождаться повышением сегмента ST, тогда как нитроглицерин при внутривенном введении обеспечивает не менее надежное снижение АД и антиишемический эффект [21].

Преэклампсия-эклампсия

До сих пор патофизиологические механизмы развития данного синдрома остаются неизвестными. АГ у беременных характеризуется повышением чувствительности сосудов к прессорным агентам, в первую очередь к ангиотензину II, а также выраженной эндотелиальной дисфункцией.

α -метилдопа традиционно считается препаратом выбора при лечении АГ у беременных благодаря отсутствию тератогенных эффектов. При тяжелой АГ, преэклампсии и эклампсии список препаратов, безопасных и эффективных при парентеральном применении, весьма ограничен. Эффективен лабеталол, а также гидралазин, однако последний вызывает тахикардию, гипотензию и задержку жидкости. Альтернативными препаратами являются антагонисты кальция. Ингибиторы АПФ и диуретики противопоказаны. Нитропруссид натрия у данной категории пациентов должен использоваться с чрезвычайной осторожностью [22]. Эффективным методом снижения АД является введение сульфата магния, что показано в обязательном порядке при угрозе судорог или их появлении [23].

Таким образом, в лечении гипертонических кризов до сих пор остается много «белых пятен». Это связано с тем, что больные с неотложной патологией не являются

оптимальными объектами для клинических исследований и отдаленные эффекты терапии изучены недостаточно. Большинство препаратов, эффективно использующихся в настоящее время при лечении кризов, никогда не проходили тестирования в рандомизированных клинических исследованиях. Принятые схемы лечения во многом являются эмпирическими и основываются на известных патофизиологических механизмах, клиническом опыте и фармакологических свойствах препаратов [5, 24]. Стандартный подход к лечению данных состояний заключается в быстром, но не чрезмерном снижении артериального давления. В лечении больного следует руководствоваться целью не снижения АД как такового, а уменьшения повреждения «органов-мишеней», что требует учета возможного развития их гипоперфузии. Выбор препарата должен основываться на имеющихся осложнениях и основных патогенетических механизмах, лежащих в основе повышения АД, а также учитывать возможные побочные эффекты.

Abstract

The paper is dedicated to the standards of treatment of hypertensive crises from the view of evidence-based medicine. The general principals of treatment of hypertensive urgencies and emergencies are presented in relation to complications and concomitant diseases. The major antihypertensive drugs used for acute blood pressure reduction are characterized and the algorithm of their administration is discussed. The scheme of treatment in clinical cases of hypertensive urgencies such as stroke, myocardial infarction, eclampsia and aortic dissection is also presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия, 2001, т. 7, приложение.
2. The Sixth Report of the Joint national committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Archive of Internal Medicine, 1997, Volume 157:2413-2446.
3. Chalmers J. et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertens 1999; 17: 151 -185.
4. Benett N., Shea S. Hypertensive crises: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. Am J Pub Health 1988; 78:636-640.
5. Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Management of Hypertensive Crises: the scientific basis for treatment decisions. AHJ 2001; 14:1154-1167.
6. Fredrich J., Butterworth J.I. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. Anesth Analg 1995; 81:152-162.
7. Wallace J., Levy L.L. Blood pressure after stroke. JAMA 1981; 246:2177-2180.
8. Strandard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive therapy on the tolerance of acute, drug induced hypotension. Circulation 1976; 53:720-727.
9. Brott N., Lu M., Kothari R., et al. Hypertension and its treatment in NINDS rt-PA stroke trial. Stroke 1998; 29:1504-1509.
10. Kaste M., Fogelholm R., Erila T. et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemiparetic stroke. Stroke 1994; 29:1504-1509.
11. Powers W. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. Neurology 1993; 43:461-467.
12. Radhakrishnan D., Menon D. Haemodynamic effects of intravenous nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir 1995. 137:62-69.
13. Feigin V., Rinkel G., Alga A. et al. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review Neurology 1998; 50:876-883.
14. Haley E.J., Kassell N., Torner J. A randomized controlled trial of high dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study J Neurosurg 1999; 78:53-547.
15. Lisk D., Grotta J., Lamki L. et al. Should hypertension be treated in acute stroke: a randomized controlled trial using single photon emission computer tomography. Arch Neurol 1993; 50:855-862.
16. Adams R., Powers W. Management of hypertension on acute intracerebral hemorrhage. Crit Care Clin 1997; 13:131-161.
17. Pretre R., von Segesser L. Aortic dissection. Lancet 1997; 349:1461-1464.
18. ACE inhibitor myocardial infarction collaborate group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of the individual data from 100000 patients in randomized trials. Circulation 1998; 97:2202-2212.
19. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. N Eng J Med 1992; 327:669-677.
20. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. et al. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339:489-497.
21. Chialarello M., Gold H., Leinbach R. et al. Comparison between effects of nitroprusside and nitroglycerin in ischemic injury during acute myocardial infarction. Circulation 1976; 54:766-773.
22. Working Group on high blood pressure in pregnancy: report of the National High Blood Pressure Education Program Working On High Blood Pressure In Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-S22.
23. Witlin A.G., Sibai B.M. Magnesium sulfate in preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 1998; 92:883-889.
24. Calhoun D., Oparil S. Treatment of hypertensive crises N Eng J Med 1990; 323:1177-1183.

Левифлоксацин (Таваник®) - препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению

Е.Н. Падейская

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, г. Москва

Фторхинолоны (ФХ) - одна из важнейших групп синтетических химиотерапевтических препаратов для лечения инфекционных заболеваний. Первые ФХ были предложены для клинической практики в 1978 - 1980 гг. Имеются в виду 6-фторхинолоны, т.е. соединения, замещенные фтором по положению 6 в бициклической структуре хинолона. Это очень важно для характеристики общего химического строения и биологических свойств рассматриваемой группы лекарств. К началу XXI в. ФХ прочно зарекомендовали себя как высокоактивные препараты с широкими показаниями к применению у взрослых больных для лечения инфекционных заболеваний, вызванных облигатными патогенами, и гнойно-воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными бактериями в неинфекционной клинике.

ФХ - препараты класса хинолонов, широкого спектра действия, с преимущественной антибактериальной активностью, бактерицидным типом действия, фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и клетки макроорганизма. Механизм действия ФХ на микробную клетку связан с ингибированием двух ключевых ферментов клетки из класса топоизомераз, ответственных за биосинтез и репликацию ДНК, а именно: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV [1, 2, 5, 7]. Это принципиально отличает ФХ от других антимикробных агентов и определяет их основное преимущество - высокую эффективность при инфекционных процессах, вызванных клиническими штаммами микроорганизмов, устойчивыми к действию химиотерапевтических препаратов других фармакологических групп. Кроме того, большинство ФХ характеризуются высокой биодоступностью и оптимальной фармакокинетикой, что позволяет получить терапевтический эффект в большинстве случаев в низких дозах, при пероральном применении препаратов, практически при любой локализации инфекционного процесса [1-7]. Третьим достоинством ФХ является их хорошая переносимость, поэтому они рассматриваются в целом как малотоксичные лекарственные средства [1, 5, 6, 7].

Для клинической практики за истекшие 20 лет предложено в определенной последовательности более 30 ФХ, однако широкое применение в различных странах находят около 15 препаратов. Несмотря на ряд общих характеристик, ФХ в зависимости от химичес-

кого строения и физико-химических свойств могут различаться по степени активности, особенностям фармакокинетики и токсикологии. Существенно также наличие или отсутствие у препарата инъекционной лекарственной формы. Соответственно определяются особенности и широта показаний для применения того или другого ФХ. Большое число ФХ и различия между ними, включая особенности механизма действия на микробную клетку, не всегда хорошо укладываются в хронологию (последовательность) введения препаратов в практику. Это затрудняет и разработку оптимальной классификации по принципу «поколений». Для удобства ориентировки среди большого числа ФХ в настоящее время целесообразно рассматривать две группы препаратов:

- I группа - ФХ 80-х гг., первые («ранние», «старые») ФХ и
- II группа - ФХ 90-х гг., новые («поздние») ФХ (табл. 1), причем в пределах каждой группы могут наблюдаться существенные различия между ФХ (например, препарат I группы норфлоксацин с ограниченными показаниями к применению в сравнении с другими ФХ).

Различие в свойствах и преимущественно высокая активность первых ФХ в отношении грамотрицательных бактерий, а также одновременно их высокая клиническая эффективность и безопасность стимулировали интенсивные поиски новых препаратов в этом ряду химических веществ. Целью исследований была разработка еще более эффективных препаратов в отношении

грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков), микобактерий, анаэробов и патогенов с внутриклеточной локализацией в инфицированном организме. Не менее важной оказалась разработка ФХ, применение которых исключало бы риск и возможность возникновения редких, но опасных для жизни нежелательных реакций. По этим причинам в течение 90-х гг. четыре высокоэффективных ФХ были отозваны с фармацевтического рынка и не рекомендовались для применения. К числу таких реакций относились высокая степень фототоксичности, развитие тяжелых гепатитов, реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма сердца), гематологический синдром.

При разработке новых ФХ важное значение имели итоги применения в клинике первых препаратов этой группы, в первую очередь двух наиболее эффективных - ципрофлоксацина и офлоксацина [8]. Синтез ФХ в ряду аналогов ципрофлоксацина привел к созданию в 90-х гг. нескольких высокоактивных препаратов, из которых наибольший интерес представляют моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, широко изучаемые в эксперименте и клинике за последние 3-5 лет.

Не менее важным оказалось выделение в самостоятельный препарат действующего начала офлоксацина, получившего международное название левофлоксацин, который в настоящее время является одним из важных для клинической практики так называемых новых ФХ с уже солидным клиническим стажем. Новым его можно назвать несколько условно, так как начало разработки препарата относится к концу 80-х гг. Этот термин применительно к левофлоксацину обоснован только с точки зрения сравнения с самыми первыми ФХ и с началом его введения в широкую клиническую практику. Точнее позицию левофлоксацина среди других ФХ определяет термин «оптимальный» ФХ, если учитывать в совокупности степень активности, безопасность (переносимость), особенности фармакокинетики и наличие пероральной и инъекционной лекарственных форм.

Задача настоящей работы - определить место и значение левофлоксацина в ряду ФХ и антибактериальных препаратов других классов, исходя из четырех указанных характеристик.

Левофлоксацин - левовращающий изомер ФХ офлоксацина. Офлоксацин хорошо известен клиницистам, применяется в медицинской практике более 15 лет (включая период клинического изучения с 1986 г.), характеризуется высокой клинической эффективностью, широкими показаниями к применению, устойчивостью молекулы к трансформации в организме, достаточно хорошей переносимостью, практически не взаимодействует с препаратами других фармакологических групп и имеет две лекарственные формы - пе-

роральную и инъекционную. Именно эти свойства послужили основанием для выделения действующего начала офлоксацина в самостоятельный препарат. С точки зрения химического строения офлоксацин, в отличие от большинства ФХ, представляет собой соединение трициклической структуры, полученное путем циклизации базовой структуры хинолона по положениям 1 и 8 бензоксазиновым циклом. Это стабилизировало молекулу, которая характеризуется устойчивостью к трансформации в организме и к взаимодействию с другими лекарственными препаратами. В первом случае обеспечивается длительная циркуляция в организме неизменного активного препарата, во втором - снижается риск ряда нежелательных побочных эффектов. Если рассматривать молекулу офлоксацина в целом, то в этой трициклической структуре атом фтора находится в положении 9, что соответствует положению 6 во фрагменте хинолона. Все важные для проявления высокой активности ФХ группировки сохранены в структуре офлоксацина (также во фрагменте хинолона), а именно: карбоксильная и кето-группы и метилпиперазинильный радикал. С точки зрения стереохимии, офлоксацин представляет собой рацемическую смесь (1:1) двух оптически активных изомеров:

- L-изомер (L-офлоксацин, S-офлоксацин) - левовращающий изомер [(S) - метил-энантиомер, соединение DR-3355, HR-355, левофлоксацин], и
- D-изомер (D-офлоксацин, R-офлоксацин) - правовращающий изомер [(R) + метил-энантиомер, соединение DR-3354].

Характер оптической активности L- и D- изомеров определяется особенностями положения (связи) метильной группы (CH_3) с углеродом в бензоксазольном фрагменте молекулы.

Левофлоксацин [L-офлоксацин] в 8-128 раз более активен как антимикробный препарат, чем D-офлоксацин, и в 2-4 раза более активен, чем рацемат [9-13]. D-изомер слабо активен; в рацемической смеси за счет D-изомера антимикробная активность офлоксацина существенно снижается. Левофлоксацин почти в 10 раз лучше растворяется, чем офлоксацин [5]. Следует указать, что процесс выделения активного изомера из рацемата представляет определенные технологические трудности, что приводит к повышению цены на препарат на первых этапах его выпуска на фармацевтический рынок. Левофлоксацин как лекарственный препарат разработан в конце 80-х гг. японскими исследователями фирмы Daichi Pharmaceutical Ltd. [9, 10] и предложен для применения в Японии после многоцентровых клинических испытаний в 1993 г. Затем расширенное изучение препарата и разработка инъекционной формы проводились специалистами фирмы Hoechst-Marion Russel (Германия). Препарат апробирован в клиниках Европы, Америки, странах Азии. В настоящее время левофлоксацин

Таблица 1

Антимикробные препараты класса хинолонов (по этапам разработки; подчеркнуты препараты, разрешенные в РФ)

Нефторированные хинолоны 1962-1980 гг.	6-фторхинолоны (ФХ)		Возможные хинолоны будущего
	I группа, первые ФХ 1978-90 гг.	II группа, новые ФХ 1991-2002 гг.	
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота Циноксацин Розоксацин и некоторые другие	Флумеквин Норфлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Дифлоксацин Флероксацин Руфлоксацин Тосуфлоксацин и некоторые другие	Левифлоксацин Парфлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин Гемифлоксацин Ситафлоксацин Пазуфлоксацин Тровафлоксацин Балуфлоксацин и другие	Препараты не содержащие фтор по положению во фрагменте хинолона; фтор введен в структуру заместителя по C ₈ : соединение BMS-284756 и другие

выпускается под торговым названием **Таваник®** фирмой Aventis (Франция - Германия) в двух лекарственных формах: пероральной и инъекционной [14-16]. В России левофлоксацин (Таваник®) зарегистрирован и разрешен для применения в 2000 г.

Особенности антимикробной активности левофлоксацина. Левофлоксацин, так же как и другие ФХ, характеризуется бактерицидным типом действия и аналогичным офлоксацину широким антимикробным спектром. Основное различие между левофлоксацином и офлоксацином, имеющее значение для определения преимущественных показаний к применению нового ФХ, - более высокая активность левофлоксацина в отношении грамположительных аэробных бактерий, «атипичных» патогенов - хламидий и микоплазм, и микобактерий [9, 10, 12-16].

Активность левофлоксацина в сравнении с офлоксацином в отношении различных штаммов стафилококков и стрептококков представлена в табл. 2 и 3 [17-20]. По действию на грамположительные бактерии левофлоксацин сопоставим или несколько превосходит ципрофлоксацин, в частности по действию на стреп-

тококки (*Streptococcus pneumoniae*), но уступает по активности (иногда значительно) наиболее новым ФХ, аналогам ципрофлоксацина - спарфлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину и гемифлоксацину (табл. 4) [7]. Диапазон МПК левофлоксацина в отношении различных штаммов стафилококков может составлять 0,06-64 мг/л (при МПК₉₀ 0,25-16 мг/л). Более высокие значения МПК относятся к метицилин-(оксациллин)-резистентным штаммам и к штаммам, устойчивым к ФХ [1, 7, 14-16].

Особое значение имеет активность левофлоксацина в отношении стрептококков, для которых диапазон МПК составляет 0,25-2 мг/л, при высокой активности в отношении *Streptococcus pneumoniae*: МПК₉₀ 1 мг/л в отношении штаммов, чувствительных к пенициллину [7, 14-16]. Данные табл. 3-5 показывают, что активность левофлоксацина по действию на устойчивые к пенициллину штаммы *Streptococcus pneumoniae* остается очень высокой по показателю МПК₉₀ и несколько снижается при оценке бактерицидной активности: МБК₉₀ - 2 мг/л в отношении устойчивых к пенициллину штаммов и

Таблица 2

Активность *in vitro* (МПК, мг/л) левофлоксацина в сравнении с офлоксацином в отношении различных штаммов стафилококков*

Микроорганизм	Число штаммов	Препарат	МПК, диапазон	МПК ₉₀
<i>S. aureus</i> , MSSA	63	Левифлоксацин	0,12 - 6	0,5
		Офлоксацин	0,5 - 32	2
<i>S. aureus</i> , MSSA	21	Левифлоксацин	-	0,5
		Офлоксацин	-	1
<i>S. aureus</i> , MRSA	46	Левифлоксацин	0,25 - 32	0,5
		Офлоксацин	0,5 - 32	2
<i>S. aureus</i> , MRSA	50	Левифлоксацин	-	16
		Офлоксацин	-	32
<i>Staphylococcus spp.</i> коагулазо-негативные:				
MSSA	38	Левифлоксацин	0,12 - 16	0,25-8
		Офлоксацин	0,25 - 32	1-16
MRSA	22	Левифлоксацин	0,25 - 16	8
		Офлоксацин	0,5 - 16	16

Примечание:

* - по данным [17-19], в модификации

Таблица 3

Активность *in vitro* (МПК, мг/л) левофлоксацина в сравнении с офлоксацином в отношении различных штаммов стрептококков^х

Микроорганизмы (число штаммов)	Препараты	МПК диапазон	МПК ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (PS) ^х (510)	Левофлоксацин	0,5-4	1
	Офлоксацин	1-8	2
<i>S. pneumoniae</i> (19)	Левофлоксацин	1-2	2
	Офлоксацин	2-4	2
<i>S. pneumoniae</i> (112)	Левофлоксацин	0,5-2	2
	Офлоксацин	0,5-4	4
<i>S. pneumoniae</i> (23)	Левофлоксацин	-	2
	Офлоксацин	-	8
<i>S. pneumoniae</i> (PR) ^х (144)	Левофлоксацин	0,25-4	1-2
	Офлоксацин	0,5-8	2-4
<i>Streptococcus gr.A</i> (28)	Левофлоксацин	0,5-2	2
	Офлоксацин	1-4	4
<i>Streptococcus gr.B</i> (23)	Левофлоксацин	0,5-1	1
	Офлоксацин	1-2	2
<i>Streptococcus viridans</i> (17)	Левофлоксацин	-	2
	Офлоксацин	-	4
<i>Enterococcus spp.</i> (51)	Левофлоксацин	-	>32
	Офлоксацин	-	>32
<i>Enterococcus faecalis</i> (22)	Левофлоксацин	0,25-4	2
	Офлоксацин	0,5-8	8

Примечание:

^х - по данным [17-20], в модификации, PR - пенициллин-резистентные, PS - пенициллин-чувствительные

Таблица 4

Активность левофлоксацина (МПК₅₀/МПК₉₀, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении грамположительных аэробных бактерий^х

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ	СТ
<i>S. aureus</i> (MS)	0,12/0,5	0,5/1	0,06/0,12	0,06/0,12	0,12/0,12	0,015/0,03	0,015/0,03
<i>S. aureus</i> (MR)	4/16	2/32	0,12/16	4/16	0,5/4	2/8	0,25/0,5
<i>S. epidermidis</i> (MS)	0,25/2	0,25/1	0,12/1	0,06/1	0,12/2	0,015/0,03	0,015/0,12
<i>S. epidermidis</i> (MR)	4/8	2/16	0,25/8	1/2	0,5/2	0,5/2	0,12/0,25
<i>S. saprophyticus</i>	0,5/0,5	0,5/0,5	0,25/0,25	0,12/0,25	0,25/0,25	0,015/0,03	НД
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5/0,5	0,5/1	0,25/0,5	0,12/0,25	0,5/0,5	0,015/0,03	НД
<i>S. agalactiae</i>	0,5/1	1/2	0,25/0,25	0,12/0,25	0,12/0,4	0,06/0,06	НД
<i>S. pneumoniae</i> (PS)	1/1	1/2	0,25/0,5	0,12/0,25	0,25/0,5	0,03/0,03	0,03/0,06
<i>S. pneumoniae</i> (PI)	1/1	1/2	0,25/0,5	0,12/0,25	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06
<i>S. pneumoniae</i> (PR)	1/1	1/2	0,25/0,5	0,12/0,25	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/4	1/16	0,25/2	0,25/4	0,5/2	0,06/2	НД
<i>Enterococcus faecium</i>	2/16	2/16	2/8	2/8	2/8	2/8	0,5/НД
<i>Listeria monocytogenes</i>	1/2	1/2	1/2	0,5/0,5	0,5/0,5	0,125/0,125	НД

Примечание:

^х - по материалам обзора [7], данные 133 публикаций, PR - пенициллин-резистентные, PS - пенициллин-чувствительные, MS - метициллин-чувствительные, MR - метициллин-резистентные, PI - промежуточной чувствительности к пенициллину, Л - левофлоксацин, Ц - ципрофлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин, Г - гатифлоксацин, ГМ - гемифлоксацин, СТ - ситафлоксацин, НД - нет данных.

штаммов с промежуточной степенью устойчивости (табл. 5) [7, 21, 22]. При этом важно, что в случае даже минимальной терапевтической дозы (200 мг внутрь) Смакс левофлоксацина более чем в 2 раза превышает МБК₉₀: 4,36 и 2 мг/л соответственно [21, 22]. Большинство клинических штаммов пневмококков, как правило, высоко чувствительны к левофлоксацину (табл. 6). Это касается как внебольничных, так и госпитальных штаммов, включая штаммы, устойчивые к пенициллину и эритромицину, что подтверждается анализом данных очень большого числа отдельных публикаций и обзорных работ [14-16, 23-28]. В обзор-

ре [14], по данным пяти источников, показано, что чувствительность к левофлоксацину более 3000 клинических штаммов пневмококков составила более 98% (98-100%). Сохранение высокой чувствительности клинических штаммов пневмококков к левофлоксацину (100%) очень важно при выделении в регионе или стационарах штаммов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам и макролидам, в частности к пенициллину (табл. 7) [29].

Левофлоксацин менее активен в отношении энтерококков (табл. 2-4), хотя в отношении некоторых штаммов величины МПК могут быть в пределах 0,5-1 мг/л.

Более активен препарат по действию на *Enterococcus faecalis*, существенно менее активен в отношении других представителей энтерококков (МПК₉₀ ≥32 мг/л). Следует отметить высокую активность препарата в отношении *Listeria monocytogenes* (МПК 1-2 мг/л) и *Corynebacterium diphtheriae* (0,12-0,25 мг/л) [1, 7, 14, 15, 17-20].

Важна оценка действия левофлоксацина на грамотрицательные аэробные бактерии, так как это определяет возможности препарата при полимикробной этиологии гнойных процессов. Препарат, аналогично другим ФХ, высоко активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий. Диапазон МПК по действию на *Enterobacteriaceae*, *Neisseria spp.*, *Bordetella spp.*, *Haemophilus spp.* находится в пределах ≤0,008-2 мг/л. Более высокие значения МПК могут быть в отношении ряда штаммов

Enterobacter и *E. coli* (8-64 мг/л). Вместе с тем, МПК₉₀ для перечисленных грамотрицательных бактерий остаются в целом на очень низком уровне: 0,015-0,25 мг/л [7, 14-16]. Менее активен левофлоксацин по действию на *Pseudomonas spp.*, в том числе на *Pseudomonas aeruginosa*. По уровню МПК₉₀ его активность практически не изменяется в сравнении с офлоксацином. Степень активности левофлоксацина в отношении *Pseudomonas aeruginosa* существенно зависит от свойств штамма. В частности, по данным обзоров действие на штаммы, чувствительные к цефтазидиму, находилось в пределах МПК 0,06-32 мг/л (МПК₉₀ 2 мг/л), в отношении устойчивых к цефтазидиму, в пределах МПК 0,5 - > 64 мг/л (МПК₉₀ 32 мг/л) [14, 15]. Характеристика степени активности левофлоксацина в отношении различных грамотрицательных бактерий представлена в табл. 8 и 9, в том числе в

Активность (МПК, мг/л) левофлоксацина в отношении различных штаммов *Streptococcus pneumoniae* [21, 22]

Таблица 5

Характеристика штаммов	Левофлоксацин				
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МБК ₅₀	МБК ₉₀	С _{макс}
Чувствительные к пенициллину	0,5 - 1	1	1	1	4,36 мг/л
С промежуточной устойчивостью к пенициллину	0,5 - 1	1	1	2	
Устойчивые к пенициллину	0,5 - 1	1	1	2	

Примечание:

МПК - минимальная подавляющая рост концентрация, МБК - минимальная бактерицидная концентрация, С_{макс} - максимальная концентрация в сыворотке после приема внутрь 200 мг левофлоксацина.

Частота (%) выделения чувствительных к левофлоксацину (Л) штаммов стрептококков в сравнении с пенициллином (П) и эритромицином (Э) в 1999-2000 гг. во Франции [23]

Таблица 6

Микроорганизмы	Число штаммов	Л	П	Э
<i>S. pneumoniae</i> , «домашние» штаммы	148	100	31,1	21,6
<i>S. pneumoniae</i> , госпитальные штаммы, общее количество, в том числе:	867	98,2	41,3	41,2
чувствительные к пенициллину	358	97,5	100	77,4
промежуточные к пенициллину	295	98,6	0	15,6
устойчивые к пенициллину	214	98,6	0	15,9
Штаммы из ЖКТ и из глаз	127	99,2	26	24,4
Штаммы из дыхательных путей	477	97,3	39,6	39,4
Штаммы из крови	236	98,7	50	51,3
<i>S. pyogenes</i>	89	80,9	100	93,3
<i>S. viridans</i>	151	82,1	73,5	47

Таблица 7

Чувствительность (МПК мг/л) клинических штаммов* *Streptococcus pneumoniae* к левофлоксацину, бета-лактамам и макролидам (кларитромицину) [29]

Препарат	МПК диапазон	МПК ₉₀	чувствительность, %
Левофлоксацин	0,125 - 0,75	0,75	100
Пенициллин	0,006 - 32	12	58,8
Амоксициллин/Клавулановая кислота	0,008 - 24	4	76,5
Цефуросим	0,012 - >256	6	70,6
Цефтриаксон	0,004 - 32	2	79,6
Кларитромицин	0,12 - >256	>256	73,5

Примечание:

* - всего 110 штаммов, в том числе 34, выделенные из крови и ликвора (инвазивные штаммы)

Таблица 8

Активность *in vitro* (мг/л) левофлоксацина
в отношении различных грамотрицательных бактерий [19]

Микроорганизмы	Число штаммов	МПК ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	100	16
<i>Salmonella spp.</i>	19	0,03
<i>Salmonella typhi</i>	27	0,03
<i>Salmonella typhimurium</i>	20	≤ 0,03
<i>Shigella flexneri</i>	50	0,125
<i>Shigella sonnei</i>	51	0,03
<i>Klebsiella spp.</i>	50	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	20	0,125
<i>Proteus vulgaris</i>	14	0,125
<i>Enterobacter aerogenes</i>	32	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	27	8
<i>Serratia marcescens</i>	23	4
<i>Citrobacter spp.</i>	21	16
<i>Acinetobacter anitratus</i>	62	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	18	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	20	0,125
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	79	0,5
<i>Pseudomonas spp.</i>	21	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	152	16

сравнении с другими ФХ (табл. 9), а в сравнении с офлоксацином - в табл. 10. Вместе с тем при изучении чувствительности 225 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделении интенсивной терапии, онкологическом и гематологическом отделениях, 54% штаммов были чувствительны к левофлоксацину, 34% - к офлоксацину и только 21% - к ципрофлоксацину [24].

Многоцентровые исследования чувствительности госпитальных штаммов бактерий, выделенных к 1997 г. в отделениях интенсивной терапии, онкологии, гематологии (всего 2906 штаммов), показывают высокую чувствительность к левофлоксацину как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий (94-100%), и преимущество левофлоксацина в сравнении с офлоксацином, особенно в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей [25, 26]. Оценка чувствительности 3474 клинических штаммов грамположительных бактерий в 1999-2000 гг. подтверждает вы-

Таблица 9

Активность левофлоксацина (МПК₅₀/МПК₉₀, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами
в отношении грамотрицательных аэробных бактерий*

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ	СТ
<i>Escherichia coli</i>	0,03/0,12	0,015/0,25	0,03/0,12	0,06/0,5	0,02/0,1	0,015/0,015	0,008/0,5
<i>Shigella spp.</i>	0,03/0,03	0,015/0,003	0,03/0,03	0,03/0,06	0,03/0,03	0,004/0,008	0,008/0,015
<i>Salmonella spp.</i>	0,06/0,06	0,015/0,03	0,03/0,06	0,06/0,12	0,06/0,12	0,03/0,06	НД
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06/0,12	0,03/0,06	0,06/0,25	0,12/0,5	0,06/0,12	0,03/0,12	0,015/0,12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,008/0,015	0,004/0,004	0,004/0,008	0,008/0,015	0,004/0,015	0,002/0,002	0,008/0,008
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,008/0,015	0,004/0,008	0,004/0,008	0,008/0,008	0,008/0,008	0,001/0,002	0,008/0,008
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,03/0,06	0,015/0,03	0,03/0,12	0,03/0,06	0,015/0,06	0,008/0,015	0,008/0,015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5/16	0,25/4	1/8	2/8	2/8	0,25/8	0,12/4
<i>Burkholderia cepacia</i>	4/16	4/32	4/32	2/16	2/16	2/16	0,25/4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/4	2/16	0,5/2	0,5/2	1/4	0,5/4	0,12/0,25

Примечание:

* - по материалам обзора [7] данные 55 публикаций. Л - левофлоксацин, Ц - ципрофлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин, Г - гатифлоксацин, ГМ - гемифлоксацин, СТ - ситафлоксацин, НД - нет данных.

Таблица 10

Активность *in vitro* (мг/л) левофлоксацина в сравнении с офлоксацином и ципрофлоксацином
в отношении некоторых [17] грамотрицательных бактерий

Микроорганизмы	Число штаммов	Препараты	МПК диапазоны	МПК ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	90	Левофлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин	0,008 - 0,25 0,008 - 0,25 0,008 - 0,06	0,06 0,12 0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	21	Левофлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин	0,015 - 0,5 0,03 - 1,0 0,008 - 0,12	0,12 0,25 0,12
<i>Serratia marcescens</i>	24	Левофлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин	0,06 - 4,0 0,25 - 4,0 0,03 - 4,0	0,5 1,0 0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74	Левофлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин	0,125 - 128 0,5 - 128 0,06 - 64	8,0 8,0 2,0

сокий уровень чувствительности к левофлоксацину *S. aureus* (96,6% из 863 штаммов), однако отмечается повышение устойчивости к препарату среди штаммов коагулазо-негативных стафилококков и энтерококков, устойчивых к оксациллину. Энтерококки были чувствительны к левофлоксацину в пределах 31,3-56,5% [27]. По данным многоцентровых клинических исследований, чувствительными к левофлоксацину были более 50% штаммов *E. faecalis*, метициллино-резистентных штаммов коагулазо-негативных стафилококков и штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (анализ чувствительности более 6000 штаммов из 37 медицинских центров) [28].

Для клинической практики очень важна активность левофлоксацина в отношении возбудителей инфекций, паразитирующих внутриклеточно в инфицированном организме. Левофлоксацин не является исключением среди ФХ, хорошо проникает в клетки фагоцитарной системы и обеспечивает высокие внутриклеточные концентрации [1, 7, 14-16, 30]. Активность препарата в отношении легионелл превышает активность ципрофлоксацина и сопоставима по степени (МПК₅₀/МПК₉₀) с новыми фторхинолонами, аналогами ципрофлоксацина (табл. 11) [7]. В сравнении с макролидами и доксициклином левофлоксацин более активен по действию на легионеллы; наиболее сопоставима активность препарата с кларитромицином (табл. 12) [31]. Следует отметить выраженный постантибиотический эффект (ПАЭ) левофлоксацина в отношении легионелл. Величина ПАЭ при воздействии 4хМПК левофлоксацина в опытах с 10 клиническими штаммами *L. pneumophila* серогруппы I составила в среднем 2,41 ч (диапазон 1,7-

3,6 ч). По длительности ПАЭ левофлоксацин превосходил макролиды, превышал офлоксацин, был сопоставим с моксифлоксацином и ципрофлоксацином. Вместе с тем необходимо иметь в виду, что при уровне 4хМПК средняя действующая концентрация ципрофлоксацина почти в три раза превышала концентрацию левофлоксацина (0,2160 и 0,0788 мг/л соответственно) [32]. Левофлоксацин более активен, чем ципрофлоксацин по действию на микоплазмы (*M. pneumoniae*, *U. urealyticum*) и несколько уступает новым аналогам ципрофлоксацина. По действию на хламидии (*C. pneumoniae*) левофлоксацин сопоставим со спарфлоксацином и моксифлоксацином, несколько более активен, чем ципрофлоксацин. Наиболее активными по действию на хламидии являются гатифлоксацин и гемифлоксацин (табл. 11) [7]. Макролиды проявляют большую активность по действию на хламидии и микоплазмы, доксициклин сопоставим или несколько превосходит левофлоксацин (табл. 12).

Особый интерес представляет активность левофлоксацина в отношении микобактерий. В настоящее время четыре ФХ - офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и спарфлоксацин - применяются в комбинированной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, главным образом туберкулеза легких [33 -35]. Из перечисленных ФХ Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в первую очередь рекомендует офлоксацин на основании активности в отношении штаммов микобактерий, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам (ОПТП), исходя из оптимальной фармакокинетики и хорошей переносимости офлоксацина при длитель-

Таблица 11

Активность левофлоксацина (МПК₅₀/МПК₉₀, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении внутриклеточных патогенов*

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ
<i>Legionella pneumophila</i>	0,008/0,015	0,03/0,03	0,004/0,015	0,015/0,015	0,015/0,015	0,015/0,03
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,5/0,5	1/2	0,12/0,12	0,12/0,12	0,06/0,12	0,06/0,12
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,5/1	4/8	0,25/0,5	0,25/0,25	0,5/1	0,12/0,25
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5/1	1/2	0,5/1	0,5/1	0,12/0,25	0,25/0,25

Примечание:

* - по материалам обзора [7], данные 16 публикаций. Л - левофлоксацин, Ц - ципрофлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин, Г - гатифлоксацин, ГМ - гемифлоксацин

Таблица 12

Активность (МПК₉₀ диапазон, мг/л) левофлоксацина (Л) в отношении внутриклеточных патогенов в сравнении с эритромицином (Э), кларитромицином (К), азитромицином (А) и доксициклином (Д) [31]

Микроорганизм (число штаммов)	Л	Э	К	А	Д
<i>Legionella pneumophila</i> (146)	0,03 (0,008-0,03)	0,5 (0,06-1,0)	0,06 (0,008-0,12)	0,5 (0,03-0,5)	2 (1-4)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (42)*	0,25 (0,25-1,0)	0,015	0,008	≤ 0,005	0,25 (0,12-0,5)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (9)	0,25-1,0	НД	≤ 0,008 - 0,03	≤ 0,06 -	0,06 -0,25

Примечание:

* - 2 штамма *M. pneumoniae* устойчивы ко всем макролидам, МПК ? 4 мг/л, НД - нет данных.

Таблица 13

Активность левофлоксацина *in vitro* (МПК, мг/л) в отношении *M. tuberculosis*² в сравнении с другими фторхинолонами [37]

Препарат	S-MBT, 45 штаммов		R - MBT, 37 штаммов		Всего 82 штамма	
	МПК диапазон	МПК ₉₀	МПК диапазон	МПК ₉₀	МПК диапазон	МПК ₉₀
Левофлоксацин	≤0,5 - 1	1	≤0,5 - > 4	1	≤0,5 -	1
Офлоксацин	≤0,5 - 2	1	≤0,5 - > 4	2	≤0,5 - > 4	2
Ципрофлоксацин	≤0,5 - 4	1	≤0,5 - > 4	2	≤0,5 - > 4	2
Гемифлоксацин	≤0,5 - > 4	> 4	2 - > 4	> 4	≤0,5 - > 4	> 4

Примечание:

* S-MBT - штаммы, чувствительные к противотуберкулезным препаратам первого ряда,

R-MBT - устойчивые штаммы.

ных курсах терапии [34, 35]. Исследование активности левофлоксацина в опытах с микобактериями группы *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) в сравнении с активностью офлоксацина и D-офлоксацина показали, что МПК левофлоксацина составляли 0,5-0,75, офлоксацина 0,75-1 и D-офлоксацина 32-64 мг/л, а МБК левофлоксацина и офлоксацина - 0,5-2 и 0,75-4 мг/л соответственно. В отношении устойчивых к ОПТП штаммов микобактерий левофлоксацин также был более активен, чем рацемат и правовращающий изомер: МПК 0,5; 1,0 и 64 мг/л соответственно. Показано синергидное действие суббактериостатических концентраций левофлоксацина и ОПТП в отношении *M. tuberculosis* [36]. Показано также преимущество левофлоксацина по действию на устойчивые штаммы микобактерий в сравнении с активностью ципрофлоксацина и офлоксацина (МПК₉₀ 1 и 2 мг/л соответственно) и сопоставимая или несколько меньшая активность препарата в сравнении со спарфлоксацином (табл. 13, 14) [37-41]. Левофлоксацин высокоактивен в отношении некоторых быстро растущих нетуберкулезных микобактерий (*M. kansasii*, *M. fortuitum*, МПК 0,1 и 0,39 мг/л), превышая в 2 раза офлоксацин. По действию на комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* и на *M. chelonae* препарат, так же как и офлоксацин, слабо активен: МПК 25->50 мг/л [42]. Левофлоксацин характеризуется выраженным ПАЭ в отношении микобактерий туберкулеза: при концентрации 1 мг/л ПАЭ равнялся 3,3 ч [43]. Препарат проявлял активность в отношении *M. tuberculosis* в культуре клеток макрофагов человека, инфицированных микобактериями при концентрации в питательной среде 2 мг/л. На модели культуры клеток показано синергидное действие левофлоксацина и рифампицина и левофлоксацина и изониазидаз как в отношении экстрацеллюлярных, так и в отношении расположенных внутри макрофагов микобактерий туберкулеза [44-46]. Эффективность левофлоксацина установлена и в опытах *in vivo* на модели экспериментального туберкулеза мышей при внутривенном заражении животных. Левофлоксацин

Таблица 14

Активность левофлоксацина *in vitro* (МПК, мг/л) в отношении *M. tuberculosis* в сравнении со спарфлоксацином [38-41]

Число штаммов	Левофлоксацин	Спарфлоксацин
23	1,0	1,0
19	0,25	0,25
39	0,25	0,06
42*	0,25	0,125
18	1,0	0,5

Примечание:

* - устойчивы к противотуберкулезным препаратам первого ряда

сацин превышал по активности офлоксацин и был менее активен, чем спарфлоксацин [39, 41, 47-49]. Наиболее новые ФХ в этом направлении еще недостаточно изучены.

Активность левофлоксацина в отношении анаэробных бактерий превышает активность ципрофлоксацина и уступает новым ФХ-аналогам ципрофлоксацина. Эта активность различается в зависимости от штаммов анаэробных бактерий, в наибольшей степени проявляется в отношении фузобактерий, пептострептококков и *Clostridium perfringens*. Препарат слабо активен по действию на *Clostridium difficile* (МПК₉₀ 4-8 мг/л). Активность в отношении *Bacteroides spp.*, *B. fragilis* в частности, находится на уровне МПК50 2-4 мг/л, МПК₉₀ 8-16 мг/л. Диапазон МПК для *B. fragilis* весьма значительный и находится в пределах 0,15-16 мг/л, что говорит о возможности клинического эффекта при возбудителе с высокой чувствительностью, что существенно при лечении смешанных аэробно-анаэробных гнойно-воспалительных процессов [7, 14, 15].

Изучается активность левофлоксацина в отношении риккетсий, бартонелл и некоторых других микроорганизмов.

Особенности фармакокинетики левофлоксацина. По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин имеет существенные преимущества в сравнении со всеми другими ФХ - как с первыми препаратами этой группы, так и в сравнении с новыми ФХ. Это определяется устойчивостью молекулы к трансформации и метабо-

Таблица 15

Фармакокинетические параметры левофлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами ^x

Препарат (дозы), мг	Биодоступность, %	C _{max} [*] мг/мл	T _{max} [*] ч	AUC, мг/л*ч	T _{1/2} [*] ч	Связыва- ние с бел- ками, %	Выведение с мочой, %		Мета- болизм,	Коррек- ция доз ^{xx}
							препарат	мета- болит, %		
Л (500 → 700...) (200 → 400 → 500)	85 - 99 85 - 95	5 - 7,13 2,2 - 4,5	1,7 1,1 - 1,4	44 → 82 14,16 →	4 - 6,9 3 - 8	24 - 38 8 - 30	75 - 90 70 - 90	5 5 - 10	≈ 5 5 - 10	+ +
Ц (500 → 750)	70 - 85	2,2 - 3,3	1,2	29 → 55,3	3,5 → 4,2	30 - 35	27 → 34	9 - 11	10	+
С (200 → 400) (200 → 400)	60 - 90 86	0,77 - 1,17 1,16 → 3,34	4,4 1,7	20 - 33,5 15,4 → 33,8	16 - 22 12 - 13	45 - 56 30 - 47	5 - 10 9,2 - 19	до 40 НД	40 10	+ -

Примечание:

^x - по данным обзоров [1, 7, 30, 50]. Проанализировано более 50 публикаций.

^{xx} - при почечной недостаточности.

НД - нет данных, Л - левофлоксацин, О - офлоксацин, Ц - ципрофлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин

лизму в инфицированном организме. Несомненно и преимущество левофлоксацина в сравнении с офлоксацином, что дополнительно обосновывает правильность выделения изомера в самостоятельный препарат.

Основные фармакокинетические параметры, по данным обзорных работ, на основании анализа более 50 публикаций представлены в табл. 15 [1, 2, 7, 14-15, 30, 50-57]. Следует подчеркнуть очень высокую биодоступность левофлоксацина, достигающую, по данным большинства авторов, 99%. Левофлоксацин в сравнении с другими ФК обеспечивает наиболее высокий показатель C_{max} и величину площади под фармакокинетической кривой. Учитывая значение показателей C_{max}, C_{max}/МПК и AUC/МПК для ФХ, а также стабильность молекулы в организме (метаболизируется не более 5% вводимой дозы), высокие тканевые концентрации и хорошее проникновение в клетки макроорганизма, левофлоксацин может быть применен в клинике практически при любой локализации инфекционного процесса, как правило, при назначении суточной дозы в один прием.

Подробный анализ терапевтических возможностей левофлоксацина, исходя из параметров фармакокине-

тики и фармакодинамики, обосновывающий одноразовый в сутки прием левофлоксацина, приведен в обзоре [15]. Терапевтическая эффективность при назначении суточной дозы (250 - 500 мг) в один прием - существенное достоинство левофлоксацина. Вместе с тем, следует иметь в виду, что при тяжелых формах генерализованных процессов и осложненном течении инфекции по показаниям левофлоксацин назначается и два раза в сутки (с интервалом 12 ч), что отражено в инструкции по применению. При парентеральной терапии и достоверном клиническом улучшении в дальнейшем ступенчатая терапия предусматривает не только переход на пероральный прием, но и возможность назначения внутрь один раз в сутки в дозе 500 мг, исходя из оптимальной фармакокинетики препарата.

Заслуживают внимания особенности распределения левофлоксацина в органах, тканях, биологических жидкостях и внутриклеточно. Эти данные в сравнении с ципрофлоксацином и его высокоактивными аналогами представлены в табл. 16. Препарат в очень высоких концентрациях, превышающих сывороточные, определяется в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов, бронхо-альвеолярной жидкости, мокроте, ткани желч-

Таблица 16

Проникновение левофлоксацина в органы, ткани, клетки, жидкости организма в сравнении с другими фторхинолонами

Препарат	Альвеолярные макрофаги	Слизистая бронхов	Бронхо-альвеолярная жидкость	Кожа	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левофлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,6	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,44	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1	НД	0,84	12,27

Примечание:

НД - нет данных. Показатель проникновения: концентрация в биосубстрате/концентрация в сыворотке) [7], данные 15 публикаций.

ного пузыря, желчи, тканях половых органов, коже; на уровне сывороточных концентраций или несколько ниже левофлоксацин определялся в воспалительной жидкости и слюне [1, 6, 7, 14-16, 30]. Степень проникновения через гематоэнцефалический барьер при отсутствии воспаления в оболочках мозга ниже: показатель ликвор/сыворотка у человека при отсутствии воспалительного процесса в оболочках мозга составил в среднем 0,16 [53]. С другой стороны, в эксперименте на животных этот показатель был существенно выше, достигая 0,62, и авторы считают необходимым дальнейшее изучение степени проникновения препарата в ликвор [101]. Это обосновано, учитывая данные по проникновению в ликвор офлоксацина, который при воспалительных процессах в оболочках мозга хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер - до 28-75% от концентрации в сыворотке крови [по данным обзорных работ 1, 5]. Более высокая степень проникновения в органы, ткани и внутриклеточно наблюдается у спарфлоксацина, а в альвеолярные макрофаги и бронхо-альвеолярную жидкость - у моксифлоксацина (табл. 16).

Особенности токсикологии: переносимость и безопасность левофлоксацина. Левофлоксацин на основании результатов клинического изучения и опыта применения при бактериальных инфекциях различной локализации рассматривается как малотоксичный ФХ с хорошей переносимостью взрослыми больными и рядом преимуществ сравнительно с другими ФХ, в том числе с некоторыми новыми ФХ с высокой антибактериальной активностью. Характер побочных реакций на левофлоксацин соответствует описанным для ФХ [58]. По данным, опубликованным в обзорной работе 1994 г., общая частота побочных реакций при применении левофлоксацина составила 3,3% [59]. В процессе II и III фаз клинического изучения переносимость левофлоксацина была оценена у 5388 больных при применении его в дозах 250 или 500 мг/сут в один или в два приема в течение 7-10-14 дней; при дозе 500 мг/сут в течение 14 дней. По данным обзоров, частота побочных реакций в процессе этих испытаний находилась в пределах 2-9,9% [60, 61, 102]. В процессе IV фазы многоцентрового изучения левофлоксацина, по данным японских исследователей, переносимость и безопасность препарата были оценены у 11 146 больных при лечении бактериальных инфекций различной этиологии и локализации. Частота нежелательных реакций составила 1,2% (178 случаев на 11 146 наблюдений). После 1995 г. и начала широкого применения левофлоксацина в течение трех лет было получено 915 сообщений о нежелательных реакциях на левофлоксацин. По характеру эти реакции соответствовали возможным побочным реакциям на офлоксацин [62].

При сравнении частоты нежелательных реакций на левофлоксацин с другими ФХ в случае левофлоксаци-

на, как правило, отмечаются наиболее благоприятные показатели переносимости и наиболее низкая частота побочных эффектов [1, 7, 14-16, 60, 61, 63, 102].

Для левофлоксацина среди наблюдавшихся побочных эффектов наиболее часто отмечаются реакции со стороны ЖКТ в диапазоне 0,5-5,1%, со стороны ЦНС - 0,2-1,1%, кожно-аллергические - 0,2-0,4%. Очень редко отмечались фототоксические реакции, наблюдаемые с частотой 1/3460-1/3490 больных, т.е. в пределах 0,03% [60, 64].

Среди реакций со стороны ЖКТ отмечают тошноту или диарею (1,2%), метеоризм (0,5%), боли в животе (0,3%), диспептические реакции или изменение вкусовых ощущений (0,2-0,3%), рвоту (0,2%). Повышение уровня трансаминаз возможно с частотой до 1,5% [63]. В другой публикации при терапии левофлоксацином отмечается очень низкая частота повышения уровня трансаминаз - 0,3% [60]. Со стороны ЦНС возможны головная боль, головокружение, нарушение сна (бессонница), состояние возбуждения. В процессе клинических исследований не описаны судорожные реакции и случаи психозов, которые иногда наблюдаются при терапии офлоксацином. При широком применении левофлоксацина в медицинской практике в США с января 1997 по май 1999 г. наблюдались четыре случая тяжелых реакций со стороны ЦНС (состояние возбуждения, спутанность сознания) на 100 000 больных ФХ [63]. В доклинических исследованиях в опытах на животных при сравнительной оценке эпилептогенной активности ФХ этот эффект был в наименьшей степени выражен у левофлоксацина [60, 65].

Характерное для всех фторхинолонов ФХ удлинение QT-интервала очень слабо выражено у левофлоксацина. В доклинических и клинических исследованиях этот эффект не отмечался при назначении левофлоксацина. При широком применении препарата в США частота удлинения QT-интервала (с риском возникновения синдрома пируета) наблюдалась в единичных случаях: 0,2-0,3 на 100 000 случаев применения препарата [63]. Вместе с тем, на основании изучения динамики изменений QT-интервала у госпитализированных больных считают необходимым назначать левофлоксацин с осторожностью пациентам с предрасположенностью к желудочковой тахикардии и при назначении большим препаратов, удлиняющих QT-интервал [66]. По существу это положение должно быть обязательным для всех ФХ.

Также в единичных случаях возможно возникновение тендинитов; разрывов сухожилий для левофлоксацина не описано. При внутривенном введении в единичных случаях отмечены анафилактические реакции.

Левофлоксацин, так же как и другие ФХ, вызывает в эксперименте у неполовозрелых животных нарушение развития хрящевой ткани. Сообщения об артропатиях и артралгиях при терапии левофлоксацином от-

сутствуют, однако исключить эти побочные эффекты нельзя. Ряд авторов развивающиеся при терапии ФХ артропатии (в том числе у детей и подростков) связывают не с повреждением ткани хряща, а с развитием синовитов и синовипатий, протекающих без повреждения хрящевой ткани [67, 68].

При терапии левофлоксацином не отмечено появление кристаллурии, развитие интерстициального нефрита или острой почечной недостаточности.

Отмена препарата в связи с нежелательными реакциями наблюдается очень редко.

Интересно оценить частоту побочных реакций на левофлоксацин по данным отдельных наблюдений. При применении препарата в суточной дозе 500 мг перорально или внутривенно в среднем в течение $11,4 \pm 3,1$ дня у 68 больных отмечена хорошая переносимость левофлоксацина; у 13 больных наблюдали в легкой форме реакции только со стороны ЖКТ, в том числе у двух больных препарат был отменен [69]. Левофлоксацин применен для лечения инфекций дыхательных, мочевыводящих, желчевыводящих инфекций, гонореи, брюшного тифа у 106 больных в суточной дозе 300 или 600 мг. Отмечена хорошая переносимость препарата, лучше, чем у аугментина; отмены левофлоксацина не было [70]. При применении левофлоксацина для лечения инфекций нижних дыхательных путей у 106 больных в суточной дозе 300 мг не более двух недель нежелательные реакции в легкой форме отмечены у 12 больных без отмены препарата [71]. При лечении левофлоксацином брюшного тифа и паратифов в дозе 200 мг два раза в сутки в течение 10 дней наблюдался высокий клинический эффект и в легкой форме нежелательные реакции у 5% больных без отмены препарата [72]. Левофлоксацин хорошо переносился больными с инфекцией кожи и кожных структур. Побочные реакции без отмены препарата имели место у 1 больного из 30, в контрольной группе при применении ципрофлоксацина нежелательные реакции наблюдались у 3 из 30 больных [73]. При лечении левофлоксацином бактериальной инфекции кожи и кожных структур у 121 больного отмечена хорошая переносимость препарата, у одного больного препарат отменен из-за рвоты [74]. Левофлоксацин применен у больных с урогенитальными инфекциями в дозе 200 мг два раза в день в течение 7 дней без побочных реакций [75]. При применении левофлоксацина у 23 больных с хроническим холециститом отмечена хорошая переносимость препарата [76]. Левофлоксацин был применен у 402 больных с инфекциями урогенитального тракта в суточных дозах от 200 до 600 мг внутрь. Препарат хорошо переносился больными, побочные реакции наблюдались у 12 больных (3,04%), чаще со стороны ЖКТ - у 7 больных (1,7%), со стороны ЦНС - у 3 больных (0,7%), гиперчувствительность - у 1 больного. У 14 больных из 264 обследованных отмечались отклонения со стороны клинико-ла-

бораторных показателей, в частности - эозинофилия - у 5, повышение уровня печеночных ферментов - у 14 пациентов [77]. В других клинических наблюдениях также отмечается хорошая переносимость левофлоксацина и низкий процент нежелательных реакций, меньший, чем при применении других ФХ [78-83].

Клинически значимых изменений со стороны лабораторных показателей при терапии левофлоксацином не отмечено.

Левофлоксацин не взаимодействует с препаратами ксантинового ряда, в том числе с теофиллином, что важно при применении этого ФХ для лечения инфекций дыхательных путей.

Опыт применения левофлоксацина у детей отсутствует (в отличие от ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина). Так же как и другие ФХ, левофлоксацин противопоказан детям в период формирования костно-суставной системы. Обоснованность этих противопоказаний является в настоящее время предметом подробного обсуждения [1, 2, 5, 7, 67, 68]. Рассматривается возможность применения ФХ у детей и подростков по жизненным показаниям при неэффективности стандартных схем лечения, учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость ФХ взрослыми больными и накопленный опыт применения ФХ в педиатрической практике с учетом эффективности, переносимости и данных катамнеза [1, 2, 5, 7].

Заключение. Химиотерапевтический препарат левофлоксацин, введенный за последние годы в широкую мировую клиническую практику, - важный шаг в развитии исследований в области ФХ и разработке новых препаратов этой группы лекарств. Результаты применения левофлоксацина в клинике убедительно показывают его высокую терапевтическую эффективность, что подтверждается и наблюдениями клиницистов России [7, 14-16, 84-93]. По степени терапевтического эффекта левофлоксацин сопоставим с наиболее новыми препаратами группы ФХ моксифлоксацином, гатифлоксацином, гемифлоксацином [7]. Важно подчеркнуть, что при широком спектре действия, левофлоксацин практически в равной степени высоко активен при инфекциях, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными аэробными бактериями (облигатными патогенами и условно-патогенными бактериями), а также характеризуется высокой активностью в отношении микроорганизмов, паразитирующих внутриклеточно. Фармакокинетические свойства левофлоксацина позволяют максимально оптимизировать дозы и схемы лечения, а наличие двух лекарственных форм препарата позволяет наиболее рационально проводить ступенчатую терапию тяжелых инфекций. Высокая бактерицидная активность левофлоксацина в сочетании с высокими значениями максимальных концентраций, показателем AUC, тканевых концентраций и высокой степенью проникно-

вления внутриклеточно обеспечивает у большинства больных терапевтический эффект по клиническим и бактериологическим показателям.

На данный период развития исследований в ряду ФХ левофлоксацин является препаратом с наилучшими показателями по переносимости. Эти данные основываются на клинических наблюдениях, превышающих 130 млн. больных. Для левофлоксацина регистрируется и наиболее низкий процент основных («типичных») для ФХ нежелательных реакций и только единичные случаи редких и очень редких побочных эффектов (менее 0,01-0,001%) [7, 14-15, 89, 90, 94-96].

Левофлоксацин рассматривают как ФХ, наиболее показанный для лечения инфекций дыхательных путей, обозначая его как респираторный ФХ (термин «дыхательный» ФХ в дословном переводе на русский нельзя признать удачным даже в кавычках). Однако левофлоксацин обладает значительно более широкими возможностями и в соответствии с антимикробным спектром, фармакокинетикой и показателями по переносимости может быть успешно применен при инфекционных процессах практически любой локализации. По широте возможных показаний левофлоксацин обосновано сопоставлять с его прямым «предком» - офлоксацином, одним из двух ФХ с наиболее широкими показаниями к применению. Термин «респираторный» ограничивает общую клиническую оценку левофлоксацина. Можно прогнозировать, что в будущем левофлоксацин пол-

ностью заменит офлоксацин. На схеме, представленной ниже, обозначены возможный спектр показаний к применению левофлоксацина и основные направления изучения препарата в клинике, которые также подробно обсуждаются в обзорной работе [90].

К настоящему времени наибольшее число наблюдений касается применения левофлоксацина при пневмониях (внебольничной и госпитальной), обострениях хронического бронхита, синуситах, затем - при инфекциях мочевыводящих путей, кожи - мягких тканей и при некоторых других инфекционных процессах. Несомненно, препарат может представлять большой интерес как средство для лечения интраабдоминальных инфекций, инфекций полости малого таза, тяжелых генерализованных высококонтагиозных бактериальных моноинфекций, как препарат для лечения и профилактики инфекции у больных с нейтропенией, как важное средство эмпирической терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В связи с высокой активностью в отношении хламидий и роли хламидий в инфекциях глаза левофлоксацин заслуживает серьезного изучения в офтальмологической практике, а также как средство системного действия при хламидийной инфекции и препарат для разработки глазных капель и мазей (по аналогии с офлоксацином). Интересна оценка эффективности препарата для лечения менингококкового и сальмонеллезного бактерионосительства, исходя из высокой

Схема

Область применения и направления дальнейшего клинического изучения левофлоксацина



Примечание:

МВП - мочевыводящие пути

бактерицидной активности в отношении этих микроорганизмов и высоких тканевых концентраций.

Серьезного внимания заслуживает изучение клинической эффективности левофлоксацина в системе комбинированной терапии лекарственно-устойчивых форм микобактериозов и при непереносимости того или иного ОПТП. Лучшая переносимость левофлоксацина в ряду ФХ - существенный аргумент в пользу этого препарата при показаниях для длительных курсов лечения.

На основании экспериментальных данных, с учетом преимуществ левофлоксацина в активности сравнительно с офлоксацином в отношении микобактерий туберкулеза, эффективности офлоксацина в комбинированной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и лучшей переносимости левофлоксацина по итогам его клинического применения при бактериальных инфекциях легких, кожи и мягких тканей, инфекций мочевыводящих путей в ряде наблюдений начато применение левофлоксацина в комбинированной терапии лекарственно-резистентных форм туберкулеза легких. При лечении 63 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, вызванного множественно-устойчивыми штаммами микобактерий, 53 больных получали в комбинированной терапии с препаратами второго ряда внутрь дополнительно офлоксацин и 10 больных левофлоксацин. При включении ФХ в схему комбинированной терапии проводили определение чувствительности выделенных штаммов микобактерий только к офлоксацину. Левофлоксацин назначали в средней суточной дозе $640 \pm 84,4$ мг (по 600-800 мг в один прием). Практически в той же дозе один раз в сутки применяли и офлоксацин. Средняя длительность курса лечения составляла $14 \pm 3,1$ мес (диапазон - от 9 до 24 мес). Из 10 больных, получавших в комбинированной терапии левофлоксацин, у 7 выделялись микобактерии, чувствительные к офлоксацину, и у всех этих больных лечение было успешным. У трех больных выделялись микобактерии, устойчивые к офлоксацину, из них у двух больных получен терапевтический эффект при применении в комбинированной терапии левофлоксацина вместо офлоксацина. Отмечается хорошая переносимость как левофлоксацина, так и офлоксацина. Изменение схемы лечения (в связи с непереносимостью того или иного примененного противотуберкулезного препарата) потребовалось у 12 больных в связи с побочными реакциями на аминогликозиды, этионамид/протионамид, этамбутол или циклосерин; в последнем случае после отмены циклосерина (из-за головокружения) была одновременно проведена замена офлоксацина на левофлоксацин, суточная доза ФХ снижена с 600 мг офлоксацина до 300 мг левофлоксацина, успешно проведен полный курс лечения [97].

Заслуживает обсуждения оценка левофлоксацина в сравнении с химиотерапевтическими препаратами дру-

гих фармакологических групп и с некоторыми другими наиболее активными ФХ.

Активность левофлоксацина в отношении клинических штаммов бактерий, устойчивых к бета-лактамам и макролидам, - основное показание к применению левофлоксацина для лечения инфекций дыхательных путей [84-86, 89, 90-93]. В сравнении с β -лактамами левофлоксацин активен в отношении внутриклеточных патогенов, в сравнении с макролидами препарат характеризуется более широким спектром, что расширяет его возможности при смешанных бактериальных инфекциях. В сравнении с аминогликозидами левофлоксацин имеет безусловное преимущество по переносимости и высокоэффективен перорально.

В сравнении с первым высокоэффективным ФХ ципрофлоксацином («золотой стандарт» ФХ) левофлоксацин имеет преимущество в терапии инфекций дыхательных путей и как препарат, эффективный в значительно меньших суточных дозах; в сравнении со спарфлоксацином при этой же патологии преимущество левофлоксацина в меньшем риске фототоксических и сердечно-сосудистых побочных реакций, а также в наличии инъекционной лекарственной формы, необходимой при лечении тяжелых форм инфекции. Серьезное «испытание» предстоит левофлоксацину по мере введения в клиническую практику новых ФХ с еще более высокой активностью *in vitro* в отношении грамположительных аэробных бактерий и анаэробных микроорганизмов и внутриклеточных патогенов (табл. 4, 9). Здесь основными критериями являются особенности фармакокинетики (соответственно дозы и схемы назначения и наличие инъекционной лекарственной формы), сравнительная оценка переносимости и частота развития лекарственной резистентности к препарату (включая показатель MPC - *mutaut prevention concentration*). По фармакокинетическим свойствам и переносимости левофлоксацин имеет преимущества, по показателю MPC уступает «новейшим» ФХ [98, 99].

К левофлоксацину возможно развитие лекарственной устойчивости по тем же механизмам, что и к другим ФХ [1-5, 7]. Одновременно в настоящее время отмечают более медленное развитие резистентности к левофлоксацину у клинических штаммов пневмококков в сравнении с другими ФХ [27, 100]. Этот очень важный вопрос требует дальнейшего детального изучения в сравнительном аспекте в отношении других микроорганизмов. Широкое бесконтрольное применение препарата неизбежно будет увеличивать риск развития резистентности. Контроль за уровнем резистентности клинических штаммов к антимикробным препаратам в регионах и отдельных стационарах - важнейшее условие для правильного выбора препарата при лечении инфекционных процессов. Это необходимое условие и для успешного применения левофлоксацина в клинике в течение длительного времени.

Abstract

Quinolone antibiotics are available since the 1960s. This article is dedicated to choosing correct quinolone therapy according to clinical trials results. The third-generation fluoroquinolones (grepafloxacin, levofloxacin and sparfloxacin) have expanded coverage against streptococci and atypical organisms. This attribute has improved the usefulness of fluoroquinolones in treating patients with community-acquired pneumonia. Activity against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* is

high, but activity against other gram-negative bacteria, especially *P. aeruginosa*, is less than that of ciprofloxacin. All third-generation fluoroquinolones are taken once daily. In patients with renal disease, dose adjustment for levofloxacin and sparfloxacin is necessary. In summary, this generation of fluoroquinolones is useful in treating patients with the following conditions: community- acquired pneumonia and bacterial exacerbations of acute bronchitis, urinary tract infections, skin or skin-structure infections.

ЛИТЕРАТУРА

1. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998. -351 с.
2. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: Информэлекторо, 2000. -271 с.
3. The New Generation of Quinolones Eds. Siporin C., Heifetz C.L., Domagala J.M. New-York, London, 1990; p. 422.
4. Quinolone Antimicrobial Agents, 2nd ed., Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S., Washington, 1993; p.549.
5. The Quinolones. Second ed., Ed. Andriole V.T., London, New-York, 1998; p.441.
6. Paladino J.A. Is more than one quinolone needed in clinical practice? Ann. Pharmacother., 2001; 35: 1085-1095.
7. Zhanel G.C., Ennis K., Vercaille L. et al. A critical review of fluoroquinolones. Focus on respiratory tract infectious. Drugs, 2002; 62 (1); 13-59.
8. Падейская 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.
9. Hayakawa I., Atarshi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1986; 29: 163-164.
10. Une T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1988; 32: 1336 - 1340.
11. Gootz T.D., Bright K.E. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In "The Quinolones", 2nd ed., Ed. Andriole V.T., London, New-York, Academic Press, 1988; 29-80.
12. Flemming D., Robbins M.J., Ghosh G. et al. Interpretative criteria for disk diffusion susceptibility testing with levofloxacin (DR-3355). 18th Intern. Congr. Chemother., Stockholm, 1993; Abstracts: N 440.
13. New H.C., Chin N.X. In vitro activity of S-ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1989; 33 (7): 1005-1007.
14. Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левофлоксацин - новый антимикробный препарат группы фторхинолонов // Инфекция и антимикробная терапия, 2001; 3 (5): 132-140.
15. Tavanic (levofloxacin) iv/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst-Marion Russel, 1999.
16. Буданов С.В., Васильев А.Н., Смирнова Л.Б. Первый «дыхательный» фторхинолон в терапии бактериальных инфекций. Принцип фармакодинамики и оптимизация режимов применения // Антибиотики и химиотерапия. 2001; 46 (7): 38 -46.
17. Fu K.P., Lafaredo S.C., Foleno B.O. et al. In vitro and in vivo antimicrobial activities of levofloxacin L-ofloxacin, an optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1992; 36: 860-866.
18. Mollering B.C. Overview of newer quinolones. Levofloxacin. Symp. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; 45-58.
19. Zhang Y.Y., Wang F., Zhang J. et al. In vitro antibacterial activity of levofloxacin. Drugs, 1995; 49 (Suppl.2): 274-275.
20. Pancuch G.A., Jacobs M.B., Appelbaum P.C. Activity of DU-6859a, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin and OPC-17116 against 112 penicillin-susceptible and -resistant *Pneumococci*. Drugs, 1995; 49 (Suppl.2): 235-237.
21. Baquero F. Antibacterial resistance: focus on respiratory tract pathogens. Levofloxacin. Symp. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; 6-11.
22. File T.M. Community-acquired pneumonia: update on therapeutic options. Levofloxacin. Symp. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; 22-30.
23. Soussy C.J., Leclercq R., Weber P. et al. In vitro activity of levofloxacin against gram positive cocci isolated in France during 1999-2000. 7th Intern. Symp. New Quinolones, Edinburgh, 2001; Abstracts: P-14.
24. Segatore B., Setacci D., Perilli M. et al. Italian survey on levofloxacin susceptibility in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* compared to other antibiotics. 8th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Lausanne, 1997; Abstracts: P-409.
25. Siegrist H.H., Nepa M.C., Jaquet A. Susceptibility of levofloxacin of clinical isolates from intensive care and haematology/oncology patients in Switzerland: a multicenter study. 8th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Lausanne, 1997; Abstracts: P-406.
26. Soussy C.J., Cluzel M., Ploy M.C. In vitro antibacterial activity of new fluoroquinolone, levofloxacin, against hospital isolates: a multicenter study. 8th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Lausanne, 1997; Abstracts: P 405.
27. Flemming D., Harding I. Continued low prevalence of levofloxacin resistance amongst *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: P 27.062.
28. Yamaguchi K., Miyazaki S. Activities of levofloxacin and other antimicrobial agents against clinical isolates during 2000 in Japan. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: P27053.
29. Pasztor M., Kovacs G., Ban E. Susceptibility of invasive *S. pneumoniae* to levofloxacin. 7th Intern. Symp. New Quinolones, Edinburgh, 2001; Abstracts: P-17.
30. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Drugs, 1999; 58 (Suppl.2): 29-36.
31. Jones M.E., Heinze P., Engler H.D. et al. In vitro activity of levofloxacin and comparative agents against recent clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila* from 11 countries. 7th Intern. Symp. New Quinolones, Edinburgh, 2001; Abstracts: P 15.
32. Comez-Lus R., Adrian F., Comez-Lus P. et al. In vitro postantibiotic effect of trovafloxacin, moxifloxacin, and levofloxacin against clinical isolates of *Legionella pneumophila* Serogroup 1. 39th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San-Francisco, 1999; Abstracts: N 366.
33. Борисов С.Е., Соколова Г.Б. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций. Consilium Medicum, 2001; 3(12): 595-602.
34. Kawahara S., Tada A., Nagare H. Clinical evaluation of new quinolones as antituberculosis drugs. Kekkaku, 1999; 74(1): 71-75.
35. Падейская Е.Н. Комбинированная химиотерапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза при включении в нее офлоксацина (заноцин) // Антибиотики и химиотерапия, 2001; 48 (8): с. 9-18.
36. Rastogi N., Goh K.S., Brysker A. et al. In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first- and second-line antituberculosis drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. - Antimicrob. Agents Chemother., 1996; 40 (7): 1610-1616.
37. Ruiz-Serano M.J., Alacetya L., Martinez-Sanchez L. et al. In vitro activity of six quinolones against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* susceptible and resistant to first-line antituberculosis drugs. 39th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San-Francisco, 1999; Abstracts: N 1492
38. Hoffner S.H., Gezelius L., Olson-Liljequist B. In vitro activity of fluorinated quinolones and macrolides against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J. Antimicrob. Chemother., 1997; 40: 885-888.
39. Gillespie S.H. Pre-clinical microbiology - *Mycobacteria*. First Intern. Moxifloxacin Symposium, Berlin 1999. "Springer-Verlag", Berlin, 2000; 37-42.
40. Yew W.W., Piddock L.J., Li M.S. et al. In vitro activity of quinolones and macrolides against *Mycobacteria*. J. Antimicrob. Chemother., 1994; 34: 343-351.
41. Ji B., Lounis N., Truffot-Pernot G. et al. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob. Agents Chemother., 1995; 39: 1341-1344.
42. Kawahara S., Todo A., Nagare H. et al. Combination of in vitro antimycobacteria activity of sparfloxacin and other new quinolones. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; Abstracts: N 1169.

43. Yew W.W., An Yeang C., Chan C.Y. *et al.* Bactericidal and postantibiotic activity of quinolones and aminoglycosides against *Mycobacterium tuberculosis*. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; Abstracts: N 1155.
44. Tomioka H., Sato K., Akaki T., *et al.* Antimicrobial activities of claritromycin, levofloxacin and KRM-1648 against *M. tuberculosis* and *M. avium*-intracellularly in mono Mac-6 macrophage and a-549 lung epithelial cell. 21st Intern. Congr. Chemother., Birmingham, 1999; Abstracts: N P403.
45. Cappelletti D.M. Treatment of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in a new pharmacokinetic in vitro intracellular infection model. 39th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San-Francisco, 1999; Abstracts: N 1000.
46. Tomioka H., Sato K., Kajitani H. *et al.* Activity of combination of new fluoroquinolones or claritromycin with other drugs against extracellular and intramacrophagial *Mycobacteria*. 40th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Toronto, 2000; Abstracts: N 2185.
47. Cynammon M. H., Klemens S.P., Grassi M.A. Comparative activities of levofloxacin, ofloxacin, and sparflaxacin in a murine tuberculosis model. 18th Intern. Congr. Chemother., Stockholm, 1993; Abstracts: N 18.
48. Klemens S.P., Sharpe C.A., Rogge M.C. *et al.* Activity of levofloxacin in a murine model of tuberculosis. Antimicrob. Agents Chemother., 1994; 38: 1476-1479.
49. Lounis N., Ji B.H., Truffot-Pernot C. *et al.* Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Antimicrob. Agents Chemother., 1997; 41 (3): 607-610.
50. Bergan T. Pharmacokinetics of fluoroquinolones. In "The Quinolones" 2nd ed. Ed. Andriole V.T., London, New-York, "Academic Press", 1998; 144-182.
51. Chien S.C., Rogge M.C., Gislson L.G. *et al.* Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500 milligram oral or intravenous doses. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41 (10): 2256-2260.
52. Chien S.C., Chow A.T., Natarajan J. *et al.* Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500-milligram oral dose of levofloxacin in healthy subjects. Antimicrob. Agents Chemother., 1997; 41 (7): 1562-1565.
53. Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin. Pharmacokinet., 1997; 32 (2): 101-119.
54. Chien S.C., Wong F.A., Fowler C.A. *et al.* Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother., 1998; 42 (4): 885-888.
55. Goffried M.H., Danziger L.H., Rodvold K. Steady state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin in healthy adult subjects. Chest 2001; 119: 1114-1122.
56. Andrews J.M., Honeybourne D., Jevons G. *et al.* Concentration of levofloxacin (HR-355) in the respiratory tract following a single dose in patients under-going bronchoscopy. J. Antimicrob. Chemother., 1997; 40: 573-577.
57. Child J., Mortibay 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.
58. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие побочные реакции. Инфекции и антимикробная терапия. 2001; 3 (1): с. 4-13.
59. Davis R., Bryson H.M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs, 1994; 33: 685-706.
60. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 352-364.
61. O'Donnell J.A., Gelone S. P. Fluoroquinolones. Infect. Dis. Clin. North Amer., 2000; 14 (2).
62. Sawada M., Onaka Y., Uchinoh K. *et al.* 3-year PMS data on levofloxacin in Japan. 20th Intern. Congr. Chemother., Sydney, 1997; Abstracts: N 3311.
63. Ball P., Mandel L., Niki Y. *et al.* Comparative tolerability of new fluoroquinolone antibacterials. Drugs Safety, 1999; 21 (5): 407-421.
64. Boccumini L.E., Flowier C.L., Campbell T. *et al.* Photoreaction potential of orally administered levofloxacin in healthy subjects. Clin. Infect. Dis., 1996; 23: 916
65. Akahane K., Tsutomi Y., Kimura Y. *et al.* Levofloxacin, an optical isomer of ofloxacin, has attenuated epileptogenic activity in mice and inhibitory potency in GABA receptor binding. Chemotherapy, 1994; 40: 412-417.
66. Iannini P.B. Levofloxacin delays cardiac repolarization (QT and QTc) in hospitalized patients. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P.17006
67. Постников С.С., Семькин С.В., Ефременкова О.В. и др. К вопросу о безопасности офлоксацина // Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44 (10): с. 20-21.
68. Постников С.С., Семькин С.В., Капранов Н.И. и др. Эффективность и безопасность ципрофлоксацина при лечении детей с муковисцидозом. Там же, 2000; 45 (4): 14-16.
69. Fogarty C.M. A non-comparative study to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia in adult. Levofloxacin Symp., 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; 66-67
70. Hou S., Wang G., Song W. Clinical study of levofloxacin (Gravit) in the treatment of bacterial infections. 20th Intern. Congr. Chemother., Sydney, 1997; Abstracts: N 3302.
71. Sawa T., Yoshida T., Ohno T. *et al.* Efficacy and safety of levofloxacin in elderly patients with chronic lower respiratory tract infections. Ibid., N 3304.
72. Zheng Y., Yu Y., Gao M. *et al.* Clinical study of evaluation of levofloxacin in the treatment of typhoid fever and paratyphoid fever. Ibid., N 3310.
73. Lu Y., Zang H., Za Y. *et al.* Clinical evaluation of levofloxacin vs ciprofloxacin in the treatment of skin and soft tissue infection. Ibid., N 3297.
74. Nakagawa K., Kobayashi H., Ishii M. Clinical evaluation of levofloxacin (LVFX) in the treatment of bacteria disorders. Ibid., N 3297.
75. Lian S., Zhu W., Xuan W. Clinical evaluation of levofloxacin in the treatment of urogenital Chlamydia trachomatis infections. Ibid., N 3298.
76. Yang J., Wu M., Lin P. Clinic effect of levofloxacin for chronic cholecystitis. Ibid. N 3299.
77. Kawada Y. DR-3355 in the treatment of genitourinary tract infections. 17th Intern Congr. Chemother., Berlin; 1991; Abstracts.
78. File T.M., Segreti J., Dunbar L. *et al.* A multi-center randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother., 1997; 41 (9): 1065-1072.
79. Adelglas J., De Abate C.A., Mc Elevaine P. *et al.* Comparison of levofloxacin qd and amoxicillin-clavulanate tid for the treatment of acute bacterial sinusitis. Clin. Infect. Dis., 1996; 23 : 913 (Abstract 290).
80. Richard G.A., Klimberg I.N., Flower C. *et al.* A combined analysis of two studies comparing levofloxacin with two other fluoroquinolones for the treatment of acute pyelonephritis. 36th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., New Orleans, 1996; Abstracts: N LM 3.
81. Geddes A., Noworthy I. The Levofloxacin Study Group. - Levofloxacin versus imipenem/cilastatin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis. 2nd Europ. Congr. Chemother., Hamburg, 1998 ; Abstracts : N T-109.
82. Gehann P. French Sinusitis Study Group. Oral levofloxacin, 500 mg once daily, in the treatment of acute maxillary sinusitis in adult. Ibid., N T-106.
83. Norrby R.S. Petermann W., Wilcox P.A. *et al.* Levofloxacin versus ceftriaxone in the treatment of pneumonia in hospitalized patients. Ibid., N T-108.
84. O'Hara M., Simpson I. Levofloxacin : review of efficacy and tolerability , relative to beta-lactams + macrolides, in the treatment of community-acquired pneumonia. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P-17022.
85. O'Hara M., Harding I. Acute sinusitis: clinical advantages of levofloxacin over macrolides and beta-lactams. Ibid., P-17029.
86. Jones N., Harding I., Simpson I. Acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB); clinical advantages of levofloxacin over cefaclor and cefuroxime. Ibid., P-12032.
87. Mizumoto K., Shimizu S., Eguchi T. *et al.* Prophylactic use of oral levofloxacin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Ibid., P-17031.
88. Sawa T.S., Yoshida T., Sawada M. *et al.* Prophylactic effect of levofloxacin (LVFX) on neutropenic fever secondary to the chemotherapy for lung cancer. Ibid., P-17009.
89. Norrby S.R. Clinical utilities of sequential therapy (step-down from intravenous to oral) with levofloxacin for hospitalized patients with lower respiratory tract infections. Penetration, Biomedis International Ltd., 2000; 38-42.
90. Яковлев С.В. Значение новых фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Инфекции и антимикробная химиотерапия, 2001; 3 (4): 116-121.
91. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний. Consilium Medicum, 2001; 3 (12): 569-574.
92. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. Ibid., 587-594.
93. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. Ibid., 584-586.
94. Yagawa K. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in Japan. Penetration, Biomedis International Ltd., 200; 15-17.
95. Simpson I.N., Harding I. Levofloxacin: review of tolerability and safety. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P-17025.
96. Simpson I.N., Harding I. Levofloxacin is not associated with significant hepato-biliary adverse reactions. Ibid., P-17026.
97. Yew W.W., Chan C.K., Chan C.H. *et al.* Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. Chest; 2000; 117 (3): 24-26.
98. Blondeau J.M., Hansen G., Zhao X., Drlica K. Comparison of gatifloxacin (GA), gemifloxacin (GM), levofloxacin (L), and moxifloxacin (M) by the mutation prevention concentration (MPC) using 160 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. 41th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Chicago, 2001; Abstracts: N 732.
99. Allen G.P., Kaatz G.W., Rybak M.G. Comparative activity of mutant prevention concentration (MPC) derived dosages of moxifloxacin (MXF) and levofloxacin (LEV) against *Streptococcus pneumoniae* (SP) in an in-vitro pharmacodynamic model (IVPM). Ibid., N 438.
100. Simpson I.N., Harding I. Levofloxacin low potential for fluoroquinolone resistance development among *Streptococcus pneumoniae*. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam; 2001; Abstracts: P-27061.
101. Pea F., Scotton P.G., Giobbia M. *et al.* Cerebrospinal fluid penetration of Levofloxacin during cotreatment for bacterial meningitis. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: P 9.030.
102. Bertino J., Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. Clinical Therapeutics., 2000; 22 (7): 798-817.