

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Обзоры сравнительной эффективности медицинских вмешательств AHRQ<sup>1</sup>. Резюме для клиницистов

## I. Фармакотерапия при хроническом вирусном гепатите С у взрослых

## II. Лекарственная терапия при ревматоидном артрите у взрослых

## III. Лекарственная терапия при псориатическом артрите у взрослых

### Предисловие

В наших предыдущих публикациях (Бабушкина А.В., 2010; Юрьев К.Л., 2012; 2013а–в) мы ознакомили читателей с проектом Национальной медицинской библиотеки США (National Library of Medicine; [www.PubMed.gov](http://www.PubMed.gov)) «Клинические вопросы и ответы» (PubMed Clinical Q&A) — 30 краткими рефератами, составленными Laura Deap (2008–2013) по результатам систематических обзоров<sup>2</sup> сравнительной эффективности и безопасности препаратов широко применяемых фармакотерапевтических групп, выполняемых в рамках проекта обзоров эффективности лекарственных средств (Drug Effectiveness Review Project — DERP, 2001–) Орегонского университета здоровья и науки, США (Oregon Health & Science University, USA).

Этой работой мы открываем новый цикл публикаций по материалам еще одного примечательного проекта с «Книжной полки» («Bookshelf»; [www.ncbi.nlm.nih.gov/books](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books)) Национальной медицинской библиотеки США — «Обзоры сравнительной эффективности медицинских вмешательств. Резюме для клиницистов» (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2007–). В рамках этого проекта одним из подразделений AHRQ — Центром по вопросам принятия клинических решений и обмена информацией имени Джона М. Айзенберга (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science) при Медицинском колледже Бэй-

лора в Хьюстоне, штат Техас (Baylor College of Medicine, Houston, TX), — специально для практикующих врачей готовятся краткие унифицированные рефераты систематических обзоров сравнительной эффективности и безопасности терапевтических вмешательств, выполняемых различными организациями по заказу AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2005–).

В этой работе представлены три таких реферата:

I. Фармакотерапия при хроническом вирусном гепатите С у взрослых.

II. Лекарственная терапия при ревматоидном артрите (РА) у взрослых.

III. Лекарственная терапия при псориатическом артрите (ПА) у взрослых.

Первый реферат подготовлен по результатам систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности существующих в настоящее время режимов фармакотерапии при хроническом вирусном гепатите С у взрослых (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2012a), выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Тихоокеанского Северо-Западного (в прошлом — Орегонского) центра доказательной медицинской практики (The Pacific Northwest Evidence-based Practice Center) при Орегонском университете здоровья и науки. В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной медицинской библиотеки США (Chou R. et al., 2012a) и AHRQ (Chou R. et al., 2012b). Его основные результаты также опубликованы в журнале *Annals of Internal Medicine* (Chou R. et al., 2013).

Второй и третий рефераты подготовлены по результатам актуальных систематических обзоров сравнительной эффективности и безопасности различных фармакотерапевтических подходов при РА у взрослых (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2012c) и ПА у взрослых (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2012b), выполненных по заказу AHRQ сотрудниками Центра доказательной медицинской практики при Университете Северной Каролины в Чапел-

Хилл (RTI International — University of North Carolina at Chapel Hill Evidence-based Practice Center — RTI-UNC EPC). В полном объеме систематические обзоры представлены на сайтах Национальной медицинской библиотеки США (Donahue K.E. et al., 2012a; c) и AHRQ (Donahue K.E. et al., 2012b; d). Основные результаты систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности лекарственных средств при РА у взрослых (Donahue K.E. et al., 2012c; d) также опубликованы J.A. Singh и D.R. Cameron (2012) в журнале *JMCP (Journal of Managed Care Pharmacy)*.

В отношении рассматриваемых в рефератах систематических обзоров лекарственных средств в статье приводятся русские международные непатентованные названия (International Nonproprietary Names — INN), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения. Строговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в соответствующих первоисточниках (Chou R. et al., 2012a; b; Donahue K.E. et al., 2012a–d).

Приводимые в рефератах результаты систематических обзоров клинических исследований сопровождаются информацией об их доказательности. Используемые уровни доказательности, их обозначение и определение представлены в табл. 1.

### I. Фармакотерапия при хроническом вирусном гепатите С у взрослых

#### Введение

В ответ на запрос общественности, AHRQ инициировано проведение систематического обзора с целью представить доказательства в отношении эффективности и безопасности существующих в настоящее время режимов противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С у взрослых.

В обзоре не рассматриваются вопросы противовирусной терапии у таких категорий пациентов, как беременные, находящиеся на гемодиализе, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), после трансплантации.

<sup>1</sup>AHRQ — Agency for Healthcare Research and Quality — Агентство по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)) Департамента здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services — HHS; [www.hhs.gov](http://www.hhs.gov)). Подробнее об Агентстве — см. Воробьев К.П. (2013) (Прим. авт.).

<sup>2</sup>Систематический обзор — Systematic review (systematic overview) — обзор, в котором четко сформулирован вопрос, для составления которого использованы подробные и систематические методы поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также сбора и анализа данных исследований, включенных в обзор. Анализ и обобщение результатов, включенных в обзор исследований, проводят с применением статистических методов (метаанализа) и без них (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

Систематический обзор включает результаты 77 исследований, опубликованных с 1947 г. по апрель 2012 г. Ссылки на все включенные в обзор исследования приведены в его полной версии (Chou R. et al., 2012a; b).

Это резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентом различных подходов к лечению и способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения больного. Вместе с тем представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

### Актуальность

В США у ≈1,6% взрослых в возрасте старше 20 лет определяют антитела к вирусу гепатита С (hepatitis C virus — HCV), указывая на перенесенную ранее острую HCV-инфекцию. У ≈70–85% лиц, перенесших острую HCV-инфекцию, развивается хроническая форма инфекции<sup>3</sup>. Из них у ≈75% лиц выявляют HCV-инфекцию генотипа 1 и у ≈20% — генотипа 2 или 3.

Хроническая HCV-инфекция может протекать по-разному и приводить к развитию таких осложнений, как цирроз печени, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома. Риск развития цирроза печени варьирует от 5 до 25% в течение 25–30 лет. Выявление лиц с высоким риском прогрессирования заболевания — серьезная проблема. В настоящее время предпочтительной стратегией является определение степени фиброза с помощью биопсии печени; однако показания для проведения биопсии печени продолжают обсуждаться. В качестве альтернативы рассматривают определение информативных маркеров в крови<sup>4</sup>.

Цель лечения пациентов с хронической HCV-инфекцией — предупреждение развития отдаленных осложнений со стороны печени и обусловленного ими смертельного исхода. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) является ключевым маркером успешного лечения, поскольку тесно ассоциируется с долгосрочным отсутствием вирусемии. HCV-инфекция генотипа 1 характеризуется значительно худшим ответом на противовирусную терапию по сравнению с генотипами 2 и 3<sup>5</sup>. К другим факторам, связанным с более низкой частотой достижения УВО, относятся: вирусная нагрузка >600 000 МЕ/мл до начала лечения, мужской пол, возраст >40 лет, раса (частично объясняется полиморфизмом гена интерлейкина-28В), а также инсулинорезистентность.

В начале 2000-х годов в качестве стандартной противовирусной терапии при HCV-инфекции были приняты комбинации рибавирина с пегилированным интер-

<sup>3</sup>www.cdc.gov/hepatitis/HCV (данные Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) — агентства Департамента здравоохранения и социальных служб США — Прим. авт.).

<sup>4</sup>Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.; American Association for the Study of Liver Diseases (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49(4): 1335–1374.

Таблица 1

Шкала оценки доказательств

Уровень доказательности	Обозначение	Определение
Высокий	●●●	Высокая степень достоверности того, что доказательства отражают истинные эффекты вмешательств. Маловероятно, что доверие к оценкам эффектов вмешательств будет меняться с получением результатов новых исследований
Средний	●●○	Средняя степень достоверности того, что доказательства отражают истинные эффекты вмешательств. Результаты новых исследований могут изменить доверие к оценкам эффектов вмешательств и сами оценки
Низкий	●○○	Низкая степень достоверности того, что доказательства отражают истинные эффекты вмешательств. Результаты новых исследований скорее всего изменят доверие к оценкам эффектов вмешательств и сами оценки
Недостаточный	○○○	Доказательные данные отсутствуют или не позволяют сделать определенные выводы

фероном (пегинтерфероном) альфа-2a или альфа-2b. Оба вида лечения характеризуются высокой частотой возникновения побочных явлений.

В 2011 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA; www.fda.gov) одобрило применение первых противовирусных препаратов прямого действия — боцепревира и теллапревира — для лечения пациентов с хронической HCV-инфекцией генотипа 1. Оба препарата назначают в сочетании с пегинтерфероном (альфа-2a или альфа-2b) и рибавирином.

Принятие решений о стратегии лечения пациентов с хронической HCV-инфекцией, ранее не получавших противовирусную терапию, основывается на различных факторах, связанных как с заболеванием, так и с пациентом, — генотипе HCV-инфекции, наличии и тяжести печеночной патологии, сопутствующей патологии и демографических характеристиках.

На принятие клинических решений также влияют результаты непрекращающейся разработки новых терапевтических стратегий, включая испытания полностью пероральных безинтерфероновых схем лечения, которые могут стать доступными в ближайшие годы. Понимание сравнительных преимуществ и недостатков двойной и тройной схемы противовирусной терапии (а также их зависимости от дозы препаратов, продолжительности лечения и режима дозирования — в фиксированной дозе или в зависимости от ответа на лечение) крайне важно для принятия информированных решений. Такое понимание, в частности актуально сейчас, с учетом наличия новых терапевтических опций (теллапревир и боцепревир) при лечении хронической HCV-инфекции.

### Выводы

Результатов прямых сравнительных исследований эффективности существующих режимов противовирусной терапии в отношении отдаленных клинических исходов недостаточно.

Вместе с тем установлена эффективность как двойной, так и тройной терапии в достижении УВО у пациентов, ранее не получавших лечение.

Вероятность достижения ответа на лечение у пациентов с HCV-инфекцией geno-

типа 1 была значительно выше при проведении тройной терапии пегинтерфероном (альфа-2a или альфа-2b), рибавирином и боцепревиrom или теллапревиrom по сравнению с двойной терапией пегинтерфероном и рибавирином.

При проведении тройной терапии установлено повышение риска неблагоприятных явлений, включая анемию (боцепревир и теллапревир) и сыпь (теллапревир).

В последних когортных исследованиях получены данные среднего уровня доказательности, согласно которым достижение УВО ассоциируется с более низким риском смерти от всех причин.

### Результаты клинических исследований

#### Доказательства в отношении эффективности

Тройная терапия рибавирин + пегинтерферон альфа (2a или 2b) + боцепревир по сравнению с двойной терапией рибавирин + пегинтерферон альфа у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1

Вероятность достижения УВО через 48 нед была выше при проведении тройной терапии, включавшей боцепревир, по сравнению с двойной терапией; абсолютная разница в частоте достижения УВО составила 31%: ●●○

- объединенный относительный риск (ОР)<sup>5</sup> 1,8 (95% доверительный интервал (ДИ)<sup>6</sup> 1,6–2,1);
- частота достижения УВО составляла 66–75% при тройной терапии и 38% — при двойной терапии.

Среди пациентов, получавших тройную терапию (включавшую боцепревир) на протяжении 48 нед, абсолютное значение ча-

<sup>5</sup>Относительный риск (отношение рисков, OR) — Relative Risk — RR (Risk Ratio) — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа лиц в группе, у которых отмечали данное событие, к общей численности группы. Если OR=1, это свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов OR <1 свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

<sup>6</sup>Доверительный интервал (ДИ) — Confidence Interval (CI) — область, в пределах которой «истинная» величина (наприм. эффект вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например 95 или 99%) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

стоты достижения УВО было ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с лицами другой расовой принадлежности; при расчете ОР четких различий между группами в достижении УВО не выявлено. ●●○

*Тройная терапия рибавирин + пегинтерферон альфа (2a или 2b) + теллапревир по сравнению с двойной терапией рибавирин + пегинтерферон альфа у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1*

Вероятность достижения УВО была выше при проведении тройной терапии, включавшей теллапревир, на протяжении 24 нед по сравнению с двойной терапией на протяжении 48 нед; абсолютная разница в частоте достижения УВО составила 22%. ●●○

- объединенный ОР 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8);
- частота достижения УВО составляла 60–73% при тройной терапии и 41–49% — при двойной терапии.

У пациентов, получавших тройную терапию (включавшую теллапревир) по принципу «в зависимости от ответа на лечение» (начальная тройная терапия на протяжении 12 нед с последующей двойной терапией), по сравнению с лицами, получавшими двойную терапию на протяжении 48 нед, установлены следующие характеристики, ассоциированные с более низкой частотой достижения УВО:

- старший возраст или негроидная раса; ●●○
- выраженный фиброз или цирроз печени, а также более высокий индекс массы тела (на основании ограниченных доказательств). ●○○

*Двойная терапия рибавирин + пегинтерферон альфа-2b по сравнению с двойной терапией рибавирин + пегинтерферон альфа-2a\*<sup>4</sup>*

Вероятность достижения УВО при проведении двойной терапии рибавирин + пегинтерферон альфа-2b и двойной терапии рибавирин + пегинтерферон альфа-2a была сопоставимой (хотя и несколько ниже при применении двойной терапии рибавирин + пегинтерферон альфа-2b): ●●○

- объединенный ОР 0,87 (95% ДИ 0,80–0,95);
- частота достижения УВО составляла 38–62 и 41–71% соответственно.

При расчете ОР четких различий между режимами двойной терапии в достижении УВО в зависимости от генотипа HCV не выявлено; вместе с тем частота достижения УВО при HCV-инфекции генотипа 1 была на 24–42% ниже по сравнению с таковой при HCV-инфекции генотипа 2 и 3. ●●○

При проведении режимов двойной терапии абсолютные значения частоты достижения УВО были ниже у пациентов старшего возраста, негроидной расы, с выраженным фиброзом или циррозом печени и исходно высокой вирусной нагрузкой. ●○○

*Двойная терапия рибавирин + пегинтерферон альфа (2a или 2b) у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 2 или 3*

Вероятность достижения УВО была выше при проведении двойной терапии

на протяжении 24 нед по сравнению с таковой на протяжении 12–16 нед: ●●○

- объединенный ОР 1,2 (95% ДИ 1,0–1,3);
- частота достижения УВО составляла 67–78% (24 нед лечения) и 57–62% (12–16 нед лечения).

У пациентов с быстрым вирусологическим ответом\*\* частота достижения УВО после 24 нед терапии не отличалась от таковой после 12–16 нед терапии. ●●○

Применение пегинтерферона альфа-2b в низкой дозе (0,75–1,0 мг/кг массы тела или 50 мг) было менее эффективным по сравнению со стандартной дозой (1,5 мг/кг массы тела или 100–150 мг). ●●○

Вероятность достижения УВО не различалась при применении рибавирина в различной дозе — низкой (400–800 или 600–800 мг/сут в зависимости от массы тела) или высокой (800–1200 или 800–1400 мг/сут в зависимости от массы тела). ●●○

*УВО после противовирусной терапии и клинические исходы*

Результаты когортных исследований свидетельствуют о том, что достижение УВО после противовирусной терапии может быть ассоциировано с более низким риском смерти от всех причин (по сравнению с таковым у пациентов, не достигших УВО); однако в менее крупных исследованиях, в которых получены такие результаты, выявлен ряд методологических недостатков. ●●○

*Другие ключевые результаты обзора*

Не выявлено исследований по оценке сравнительной эффективности различных режимов противовирусной терапии в отношении отдаленных клинических исходов у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, а также клинических исходов в зависимости от генотипа HCV, возраста, расы и пола пациентов, стадии болезни или других факторов. ○○○

Получены ограниченные доказательства наличия связи между достижением УВО и улучшением показателей качества жизни пациентов через 24 нед после окончания противовирусной терапии (по сравнению с таковыми у пациентов, не достигших УВО). ●○○

*Примечания к разделу:*

\*Популяция включала пациентов, инфицированных HCV генотипа 1; 2; 3 или 4.

<sup>4</sup>Терапия в этих исследованиях была фиксированной продолжительности (48 нед у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1 или 24 нед у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 2 или 3) или осуществлялась по принципу «в зависимости от ответа на лечение» (24 или 48 нед в зависимости от теста на рибонуклеиновую кислоту (РНК) HCV между 4-й и 20-й неделями).

\*\*РНК HCV не определяется после 4-й недели терапии.

*Доказательства в отношении безопасности*

*Тройная терапия рибавирин + пегинтерферон альфа (2a или 2b) + теллапревир по сравнению с двойной терапией рибавирин + пегинтерферон альфа*

При проведении тройной терапии, включавшей теллапревир, на протяжении

24 нед риск возникновения анемии и сыпи был выше по сравнению с двойной терапией; различий между группами в отношении риска выведения пациентов из исследований<sup>7</sup> вследствие непереносимости побочных явлений<sup>8</sup> не выявлено: ●●○

- объединенный ОР анемии — 1,3 (95% ДИ 1,1–1,5), объединенный ОР сыпи — 1,4 (95% ДИ 1,1–1,7);
- у пациентов, получавших тройную терапию, частота возникновения анемии составляла 27–91%, сыпи — 33–66%, тяжелой анемии — 4–11%, тяжелой сыпи — 7–10%.

*Тройная терапия рибавирин + пегинтерферон альфа (2a или 2b) + боцепревир по сравнению с двойной терапией рибавирин + пегинтерферон альфа*

При проведении тройной терапии, включавшей боцепревир, на протяжении 48 нед риск возникновения нейтропении, анемии, дисгевзии и тромбоцитопении был выше по сравнению с двойной терапией; различий между группами в отношении риска выведения из исследований вследствие непереносимости побочных явлений не выявлено: ●●○

- объединенный ОР нейтропении — 1,8 (95% ДИ 1,5–2,3), объединенный ОР анемии — 2,0 (95% ДИ 1,4–2,8), объединенный ОР дисгевзии — 2,5 (95% ДИ 2,0–3,2), объединенный ОР тромбоцитопении — 3,3 (95% ДИ 1,3–8,6);
- у пациентов, получавших тройную терапию, частота возникновения анемии составляла 50%, нейтропении — 25%, тяжелой нейтропении — 8–15%, тяжелой анемии — 4–5%.

*Двойная терапия рибавирин + пегинтерферон альфа-2a по сравнению с двойной терапией рибавирин + пегинтерферон альфа-2b\**

В отношении количества пациентов, выведенных из исследований вследствие непереносимости побочных явлений, различий между режимами двойной терапии не выявлено. ●●○

<sup>7</sup>«Пациенты, выведенные из исследования» (Withdrawals) — пациенты, которые выведены из испытания по решению исследователя вследствие непереносимости побочных явлений, низкой эффективности, невыполнения требований протокола и др. Сравн.: «Пациенты, выбывшие из исследования» (Dropouts) пациенты, выбывшие из исследования ранее предусмотренного протоколом срока по любой причине (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

<sup>8</sup>Побочное явление (Adverse Event) — любые неблагоприятные клинические проявления, выявленные у больного или испытуемого, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, побочным явлением могут быть любые нежелательный или непредвиденный симптом (включая патологические изменения показателей лабораторных исследований), жалоба или заболевание, которое совпадает по времени с применением исследуемого лекарственного препарата, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

Риск нейтропении, сыпи и серьезных побочных явлений<sup>9</sup> был ниже при проведении двойной терапии рибавирин + пегинтерферон альфа-2b по сравнению с двойной терапией рибавирин + пегинтерферон альфа-2a. ●●○

*Примечания к разделу:*

<sup>\*</sup>Популяция включала пациентов, инфицированных HCV генотипа 1; 2; 3 или 4.

<sup>†</sup>Серьезные побочные явления включали нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, другие инфекции, новообразования и психические расстройства.

**Ключевая информация FDA по препаратам, применяемым при лечении пациентов с HCV-инфекцией**

Представленная в реферате ключевая информация FDA по препаратам, применяемым при лечении пациентов с HCV-инфекцией (табл. 2), прежде всего включает данные предупреждающих надписей, которые в инструкции к препаратам приводятся в черной рамке. Так называемая предупреждающая надпись в рамке («boxed warning»), или предупреждающая надпись в черной рамке («black box warning»), — самое строгое из предупреждений, используемых FDA (Прим. авт.).

**Дополнительная информация**

Результаты обзора также имеют значение для разработки рекомендаций по проведению скрининга на наличие HCV. К важным новым данным, которые могут повлиять на оценку потенциальных преимуществ скрининга, относятся:

- более сильные доказательства в отношении связи между достижением УВО и улучшением клинических исходов;
- доказательства в отношении возможности достижения существенно более высокой частоты УВО при применении новых режимов тройной терапии, включающих боцепревир и телапревир, у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1.

**Применимость результатов**

Возможность использования результатов этого систематического обзора ограничивается следующими факторами:

- все включенные в обзор исследования были проведены только с участием пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию;
- популяция участников анализируемых в обзоре испытаний отличалась значительной вариабельностью в отношении исходной тяжести заболевания печени;

<sup>9</sup>Серьезное побочное явление или серьезная побочная реакция на лекарственный препарат (Serious Adverse Event – SAE or Serious Adverse Drug Reaction – Serious ADR) — любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы лекарственного средства: приводят к смерти; представляют угрозу для жизни; требуют госпитализации или продления срока госпитализации; приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности; являются врожденной аномалией/пороком развития (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

- включенные в обзор испытания, как правило, соответствовали критериям исследований эффективности, о чем свидетельствует исключение пациентов с широко распространенной коморбидной патологией (например психические расстройства, злоупотребление алкоголем или наркотиками);
- из обзора исключались пациенты с ВИЧ-коинфекцией, реципиенты трансплантатов, нуждающиеся в гемодиализе.

**Перспективы дальнейших исследований**

- Прямых сравнительных исследований режимов терапии, содержащих боцепревир или телапревир, не проводили. Поскольку включение этих препаратов в схемы лечения пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1 повышает эффективность противовирусной терапии, изучение их эффектов в прямых сравнительных исследованиях могло бы способствовать принятию информированных решений в выборе препарата.
- Определенные режимы лекарственной терапии (утвержденные FDA для применения в клинической практике) оценивали лишь в небольшом количестве клинических испытаний, что ограничивает уверенность в выводах относительно оценок их эффективности и безопасности.
- Лишь в небольшом количестве исследований высокого методологического качества, результаты которых применимы к населению США, анализировали связь между достижением УВО и улучшением клинических исходов или качества жизни.

- Актуальным является проведение исследований с привлечением более широких популяций пациентов с сопутствующей соматической и психической патологией, часто отмечаемых в клинической практике, а также исследований по оценке эффектов лечения в условиях «реальной жизни».

**Вопросы для обсуждения с пациентами**

- Стратегия ведения (терапия не проводится или немедленное начало лечения), которая в наибольшей степени подходит пациенту с учетом тяжести его печеночной патологии.
- Режим терапии, наиболее подходящий пациенту с учетом генотипа HCV, тяжести заболевания, вероятности достижения ответа на лечение, коморбидности.
- Режимы терапии при хронической HCV-инфекции, доступные в настоящее время.
- Существующие доказательства в отношении эффективности различных режимов терапии при хронической HCV-инфекции.
- Существующие доказательства в отношении безопасности различных режимов терапии при хронической HCV-инфекции, а также действий в случае возникновения побочных эффектов.
- Новые подходы к лечению, которые вскоре могут стать доступными, и их возможное влияние на стратегию ведения пациента.
- Возможность привлечения специалистов другого профиля к ведению пациента.
- Расходы, связанные с лечением.

**Таблица 2** Ключевая информация FDA по препаратам, применяемым при лечении пациентов с HCV-инфекцией

Препарат	Информация
	Предупреждающая надпись в рамке
Пегилированный интерферон (альфа-2a или альфа-2b) Рибавирин	Может приводить к возникновению фатальных или угрожающих жизни: - нейрпсихиатрических расстройств; - аутоиммунных нарушений; - ишемических расстройств; - инфекционных осложнений Монотерапия рибавирином неэффективна при лечении хронической HCV-инфекции. Гемолитическая анемия, связанная с приемом рибавирина, может ухудшать течение кардиальной патологии и приводить к возникновению фатального и нефатального инфаркта миокарда. В исследованиях на животных установлен выраженный тератогенный и/или эмбриоцидный эффекты рибавирина. Поэтому препарат противопоказан беременным, а также их половым партнерам-мужчинам. Особое внимание следует уделять вопросам предупреждения беременности во время терапии рибавирином и в течение 6 мес после ее завершения как у женщин-пациенток, так и у женщин — половых партнеров мужчин, принимающих препарат
	<b>Другая информация</b>
Боцепревир	Применение боцепревира противопоказано в сочетании с другими препаратами, клиренс которых в высокой степени зависит от CYP 3A4/5 и повышенная концентрация в плазме крови которых ассоциируется с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных явлений. Применение боцепревира противопоказано в сочетании с мощными индукторами CYP 3A4/5, поскольку значительное снижение концентрации препарата в плазме крови приводит к снижению его эффективности
Телапревир	Применение телапревира противопоказано в сочетании с другими препаратами, клиренс которых в высокой степени зависит от CYP 3A и повышенная концентрация в плазме крови которых ассоциируется с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных явлений. Применение телапревира противопоказано в сочетании с мощными индукторами CYP 3A, поскольку приводит к снижению концентрации препарата в плазме крови и потере его эффективности

## II. Лекарственная терапия при РА у взрослых

### Введение

В ответ на запрос общественности AHRQ инициировано проведение систематического обзора эффективности и безопасности болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs — DMARDs) для перорального применения (далее — пероральные БМАРП) и биологических БМАРП при лечении взрослых пациентов с РА. Этот реферат представляет собой резюме обновленной версии систематического обзора, впервые опубликованного в 2007 г. В дополнение к материалам, опубликованным в 2007 г., обновленная версия включает статьи, увидевшие свет с 2007 по январь 2011 г. (в целом результаты 211 исследований). Ссылки на все включенные в обзор исследования приведены в его полной версии (Dopahue K.E. et al., 2012c; d). Это резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентом различных подходов к лечению и способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациента. Вместе с тем представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

### Актуальность

РА отмечают у 1,3 млн взрослых жителей США. Начало заболевания, как правило, приходится на возрастной период от 30 до 50 лет. Наиболее часто РА выявляют у женщин и взрослых лиц старшего возраста. Лечение при РА направлено на уменьшение выраженности болевого синдрома и воспаления, а также замедление или предотвращение деструктивных процессов в суставах. В конечном счете цель лечения при РА — достижение ремиссии или снижение активности заболевания. При РА широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и кортикостероиды, однако эти традиционные лекарственные средства не способны предотвратить прогрессирование болезни.

Как пероральные, так и инъекционные биологические БМАРП, а также недавно разработанные биологические БМАРП воздействуют на патологические процессы при РА путем блокирования продукции или активности иммунокомпетентных клеток и их продуктов, являющихся причиной воспалительных и деструктивных процессов в суставах. Пероральные и биологические БМАРП могут применять отдельно или в комбинации с противовоспалительными средствами.

БМАРП, в частности пероральный препарат метотрексат, занимают центральное место в лечении пациентов с РА. Применение этих препаратов увеличивается в связи с ожиданиями улучшения контроля заболевания и повышения частоты ремиссии. Изучение сравнительной эффективности метотрексата и других пероральных и биологических БМАРП может способствовать определению полного спектра

терапевтических возможностей. Информация о лекарственных средствах и терапевтических стратегиях, наиболее эффективных для уменьшения выраженности симптомов заболевания, улучшения функционального состояния и качества жизни пациентов, необходима для принятия взвешенных решений, предусматривающих соблюдение баланса между замедлением прогрессирования заболевания и риском возникновения побочных эффектов<sup>10</sup> для каждого пациента.

### Выводы

У пациентов с РА в ранней стадии (ранний РА), прежде не получавших метотрексат, лечение метотрексатом или биологическим БМАРП одинаково эффективно в отношении симптомов заболевания и функциональной способности пациентов (син.: функциональный статус, функциональные возможности; англ.: functional capacity, functional status, functional ability. — Прим. авт.), однако биологические БМАРП более эффективны в уменьшении выраженности рентгенологических признаков прогрессирования заболевания. Недостаточное количество доказательств не позволяет сделать выводы о преимуществах какой-либо одной стратегии комбинированного лечения по сравнению с другими при лечении раннего (продолжительностью <3 лет) РА. Накапливаются данные о том, что биологические БМАРП как класс лекарственных средств предоставляют большую по сравнению с пероральными БМАРП возможность в достижении ремиссии у пациентов с активным РА и большой длительностью заболевания. В результате неярких сравнений выявлены потенциальные различия в эффективности биологических БМАРП, однако результаты этого анализа следует интерпретировать с осторожностью. Сочетанное применение биологических БМАРП не предоставляет дополнительных преимуществ в отношении эффективности, но повышает риск возникновения серьезных побочных явлений. У пациентов с неадекватным контролем заболевания применение биологических БМАРП в комбинации с метотрексатом более эффективно по сравнению с монотерапией отдельными компонентами и не сопровождается повышением необходимости прекращения лечения из-за побочных эффектов.

Пероральные БМАРП (особенно метотрексат) остаются эффективными препаратами первой линии терапии при РА. Метотрексат (в дозе от 7,5 до 25 мг/нед) и сульфасалазин одинаково эффективны у пациентов с ранним РА, сравнимые результаты демонстрирует и лефлуномид. Добавление преднизона к лечению пероральными БМАРП способствует улучшению функциональной способности пациентов и может замедлять рентгенологическое прогрессирование заболевания,

<sup>10</sup>Все препараты, содержащие активные ингредиенты, могут иметь побочные эффекты. В настоящее время их называют побочными явлениями. Если известно, что причиной возникновения побочного явления служит прием исследуемого препарата, то его называют побочной реакцией (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

однако есть данные, что комбинированное лечение повышает риск возникновения побочных эффектов. У пациентов с активным РА и большой длительностью заболевания сочетанное применение двух или трех пероральных БМАРП может способствовать более выраженному улучшению по сравнению с монотерапией.

Побочные эффекты, отмечаемые при применении БМАРП обоих классов, хорошо изучены (токсичность при применении пероральных БМАРП, серьезные инфекции при применении биологических БМАРП), однако сравнительные риски их возникновения не установлены. В целом БМАРП обоих классов характеризуются сопоставимой переносимостью. Доказательства в отношении риска развития злокачественных новообразований ограничены, однако у пациентов с РА не установлено его повышения при применении БМАРП обоих классов.

Для лучшего понимания преимуществ и недостатков различных БМАРП, а также для оптимизации терапевтических подходов с учетом особенностей течения РА и отдельных характеристик пациентов, необходимо проведение прямых сравнительных исследований препаратов — внутри классов и между классами, в различных комбинациях, а также в исследованиях большей продолжительности и с более длительным периодом последующего наблюдения<sup>11</sup>.

### Результаты клинических исследований

#### Биологические БМАРП

##### Эффективность

Биологические БМАРП как класс лекарственных средств более эффективны в уменьшении выраженности симптомов и повышении частоты достижения ремиссии по сравнению с пероральными БМАРП у пациентов с активным РА и большой длительностью заболевания, которым необходимо изменение терапевтических подходов. ●●○

В целом недостаточное количество доказательств не позволяет сделать выводы относительно сравнительной эффективности биологических БМАРП в отношении исходов, связанных с функциональным состоянием и качеством жизни пациентов. ○○○

Сочетанное применение двух биологических БМАРП (этанерцепта с абатацептом или анакинрой) не оказывало дополнительного положительного эффекта в отношении активности РА, функциональной способности пациентов или выраженности симптомов заболевания по сравнению с монотерапией БМАРП, но повышало риск возникновения серьезных побочных эффектов. ●○○

Сравнение результатов исследований с участием пациентов, резистентных к метотрексату, позволяет предположить существование клинически значимых различий

<sup>11</sup>Последующее наблюдение — Follow-up — определение исходов вмешательства через один или несколько определенных сроков после его окончания (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

в эффективности биологических БМАРП. Данных прямых сравнительных исследований недостаточно для формулировки рекомендаций по этому вопросу. ●○○

#### Безопасность

При лечении биологическими БМАРП повышается риск возникновения серьезных инфекций. ●○○

При сочетанном применении двух биологических БМАРП риск возникновения серьезных побочных явлений значительно повышается по сравнению с монотерапией. ●○○

В продолжительных клинических испытаниях препаратов адалимумаб, анакинра, этанерцепт и инфликсимаб не отмечено повышения со временем частоты возникновения побочных явлений. ●○○

В исследованиях не получено согласующихся данных о повышении риска возникновения лимфомы или других видов злокачественных новообразований в связи с приемом биологических БМАРП (по сравнению с применением пероральных БМАРП или плацебо), таким образом для пациентов с РА реальный риск остается неустановленным (продолжительность исследований составляла от 3 мес до ≥5 лет). ●○○

Суммарная вероятность выведения пациентов из исследований при применении биологических БМАРП составляла около половины таковой в группе метотрексата или плацебо. Вероятность выведения пациентов из исследований вследствие непереносимости побочных явлений была в 1,4 раза выше при применении биологических БМАРП по сравнению с плацебо и метотрексатом, но вероятность выведения пациентов из исследований из-за низкой эффективности была в 5 раз ниже при применении биологических БМАРП по сравнению с плацебо и метотрексатом. ●○○

Согласно результатам не прямых сравнений наиболее благоприятным суммарным профилем переносимости<sup>12</sup> по сравнению с другими биологическими БМАРП отличаются цертолизумаб пегол, этанерцепт и ритуксимаб. ●○○

Вероятность выведения пациентов из исследований вследствие непереносимости побочных явлений выше при применении препаратов цертолизумаб пегол и инфликсимаб по сравнению с лекарственными средствами этанерцепт или ритуксимаб. ●○○

Вероятность выведения пациентов из исследований из-за возникновения побочных реакций в месте инъекции выше при применении препарата анакинра, а применение инфликсимаба ассоциируется с более высокой частотой возникновения инфузионных реакций. ●○○

<sup>12</sup>Самые низкие статистически значимые величины отношения шансов выведения пациентов из исследований при приеме биологических БМАРП по сравнению с плацебо (Прим. авт.). Отношение шансов (ОШ) – Odds Ratio (OR) – наступление события в экспериментальной группе (группе вмешательства) относительно шансов наступления события в контрольной группе. Шанс – это отношение числа лиц в группе, у которых данное событие наступило, к числу лиц, у которых данное событие не наступило (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

Недостаточное количество доказательств не позволяет сделать выводы о различиях биологических БМАРП в отношении риска возникновения редких, но серьезных побочных эффектов (демиелинизация, аутоиммунные реакции, панцитопения и гепатотоксичность). ○○○

#### Пероральные БМАРП

##### Эффективность

У пациентов с активным РА и большой длительностью заболевания сочетанное применение трех пероральных БМАРП (метотрексат, сульфасалазин и гидроксихлорохин) более эффективно в снижении активности заболевания по сравнению с лечением одним или двумя пероральными БМАРП. ●○○

Добавление преднизона к терапии пероральным БМАРП способствует улучшению функциональной способности больных ●○○ и замедлению рентгенологического прогрессирования РА ●○○ в большей степени по сравнению с монотерапией пероральным БМАРП.

Метотрексат\* и сульфасалазин одинаково эффективны в отношении симптомов РА, активности заболевания, функциональной способности пациентов и рентгенологического прогрессирования (у пациентов с РА продолжительностью <3 лет). ●○○

\*Во включенных в систематический обзор исследованиях препарат применяли в дозе от 7,5 до 25 мг/нед.

Метотрексат и лефлуномид одинаково эффективны в отношении симптомов и рентгенологического прогрессирования РА, функциональной способности пациентов. Лефлуномид может быть несколько эффективнее сульфасалазина в улучшении функциональной способности пациентов. ●○○

##### Безопасность

Частота возникновения побочных явлений при монотерапии пероральными БМАРП сопоставима. ●○○

Применение пероральных БМАРП не сопровождается повышением риска возникновения лимфомы. ●○○

Добавление кортикостероидного препарата к терапии пероральными БМАРП не приводит к повышению частоты прекращения лечения и может отсрочить прекращение терапии. ●○○ Однако возможно повышение риска осложнений, обусловленных таким побочным эффектом, как медленное заживление ран, а также повышение риска возникновения побочных явлений в целом. ●○○

#### Комбинированная терапия пероральными и биологическими БМАРП

##### Эффективность

При недостаточном контроле заболевания и необходимости изменить подходы к лечению комбинированная терапия биологическим БМАРП и метотрексатом позволяет достичь лучших результатов в отношении ряда исходов по сравнению с монотерапией биологическим БМАРП или метотрексатом.

Преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией биологическим БМАРП установлены в отношении активности и рентгенологического прогрессирования РА. ●○○

Преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией метотрексатом установлены в отношении:

- клинического ответа на лечение и функциональной способности пациентов; ●○○
- качества жизни пациентов. ●○○

При отсутствии ответа на лечение метотрексатом в качестве препарата первой линии терапии эффективность комбинированной терапии метотрексатом и биологическим БМАРП не превышала таковую при монотерапии биологическим БМАРП. ●○○

У пациентов, не получавших метотрексат (никогда или в последнее время), эффективность комбинированной терапии превышает таковую монотерапии биологическим БМАРП в отношении функциональной способности ●○○ и качества жизни ●○○ больных.

#### Безопасность

Частота возникновения побочных явлений при терапии метотрексатом или другими пероральными БМАРП в сочетании с биологическим БМАРП не отличается от таковой при монотерапии биологическим БМАРП. ●○○

Комбинация метотрексата с биологическими БМАРП отличается лучшей переносимостью по сравнению с метотрексатом. ●○○

Недостаточное количество доказательств не позволяет оценить различия в частоте возникновения специфических побочных явлений при применении биологических и пероральных БМАРП. ○○○

#### БМАРП у пациентов с ранним РА

##### Эффективность

Стратегии комбинированного лечения с применением кортикостероидов в сочетании с двумя или тремя пероральными БМАРП более эффективны по сравнению с монотерапией пероральными БМАРП в отношении симптомов РА, активности заболевания и функциональной способности пациентов в краткосрочный период, а также в отношении рентгенологических признаков прогрессирования заболевания и эрозий суставов в долгосрочный период (≥1 года). ●○○

Комбинированная терапия одним пероральным БМАРП и преднизоном снижает темп рентгенологического прогрессирования РА и образования эрозий в большей степени по сравнению с монотерапией БМАРП. ●○○

У пациентов с ранним РА, которых не лечили метотрексатом, установлена сопоставимая эффективность метотрексата по сравнению с:

- адалимумабом и этанерцептом — в отношении симптомов заболевания; ●○○
- адалимумабом — в отношении функциональной способности пациентов. ●○○

Биологические БМАРП эффективнее уменьшают выраженность рентгенологических признаков прогрессирования заболевания по сравнению с пероральными БМАРП. ●○○

У пациентов с ранним агрессивным РА, не получавших лечения метотрексатом,

комбинированная терапия метотрексатом и биологическим БМАРП (абатацепт, адалимумаб, этанерцепт или инфликсимаб) позволяет достичь лучших результатов по сравнению с монотерапией биологическим БМАРП в отношении симптомов заболевания, частоты достижения клинической ремиссии и рентгенологического прогрессирования РА. ●○○

#### Безопасность

Добавление преднизона к терапии одним или несколькими пероральными БМАРП не приводит к повышению частоты прекращения лечения (продолжительность лечения составляла от 2 мес до 5 лет). ●○○

Сочетанное применение пероральных БМАРП (сульфасалазин и метотрексат) повышает частоту выведения пациентов из исследований вследствие непереносимости побочных явлений. ●○○

#### Другие результаты: влияние различных факторов

У пациентов с РА средней тяжести отмечалось более выраженное улучшение показателей в целом и функционального статуса в частности по сравнению с пациентами с тяжелым РА. Вместе с тем для больных с тяжелым РА характерно улучшение показателей, наиболее выраженное по сравнению с исходными. ●○○

При лечении метотрексатом с увеличением возраста пациентов несколько снижалась вероятность достижения значительного клинического улучшения, однако в целом возраст не влияет на эффективность лечения или риск возникновения побочных эффектов. ●○○

Биологические БМАРП не оказывали отчетливого влияния на риск возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет). ●○○

Токсичность метотрексата (в отношении желудочно-кишечного тракта, печени и почек) чаще регистрировалась у пациентов с более выраженными нарушениями функции почек. ●○○

Наличие тяжелой сопутствующей патологии (кардиоваскулярной, сахарного диабета, злокачественных новообразований, почечной недостаточности) у пациентов, получающих препарат анакинра, не приводило к повышению риска возникновения серьезных побочных эффектов или инфекций. ●○○

Сопутствующее применение противодиабетических и антигипертензивных препаратов, а также статинов у пациентов, принимающих препарат анакинра, не приводило к повышению риска возникновения побочных эффектов. ●○○

#### Перспективы дальнейших исследований

- Применимость выводов обзора ограничена, поскольку большинство доказательств получены в клинических исследованиях эффективности, жесткий дизайн которых предусматривает включение в исследование лишь пациентов определенной категории со строго обозначенными характеристиками заболевания и исключение

зачастую пациентов, типичных для повседневной медицинской практики.

- Данные о влиянии стадии заболевания, возраста пациентов, сопутствующей терапии и коморбидной патологии на эффективность и безопасность лечения у взрослых пациентов с РА получены из единичных исследований и являются ограниченными.
- Данные в отношении ответа на лечение в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от состояния здоровья, сопутствующих состояний, коморбидной патологии, сопутствующей терапии, социально-демографических и других факторов, недостаточно для оценки влияния этих факторов.
- Нерешенными остаются вопросы, касающиеся времени начала и продолжительности терапии, в частности — о преимуществах раннего применения биологических БМАРП.
- В перспективе исследования должны включать оценки ориентированных на пациента исходов (в частности — качества жизни).
- Необходимо проведение прямых сравнительных исследований БМАРП и исследований по изучению эффектов различных стратегий комбинированного лечения.

#### Вопросы для обсуждения с пациентами

- Течение РА и роль БМАРП в уменьшении выраженности симптомов и улучшении контроля заболевания.
- Потенциальные преимущества и побочные эффекты БМАРП.
- Изменение образа жизни, которое может способствовать уменьшению выраженности симптомов, например диета и физические упражнения.
- Предпочтения и ценности пациентов и опекунов в отношении лечения.

### III. Лекарственная терапия при ПА у взрослых

#### Введение

В ответ на запрос общественности относительно широкого применения БМАРП при воспалительном артрите AHRQ инициировано проведение систематического обзора эффективности и безопасности пероральных и биологических БМАРП при лечении взрослых пациентов с ПА.

В обзоре не рассматриваются вопросы терапии при дерматологических проявлениях псориаза.

Этот реферат представляет собой резюме систематического обзора 16 исследований, результаты которых опубликованы до января 2011 г. Ссылки на все включенные в обзор исследования приведены в его полной версии (Donahue K.E. et al., 2012a; b).

Резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентом различных подходов к лечению и способствующую принятию информированных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациента. Вместе с тем представ-

ленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

#### Актуальность

ПА — один из наиболее инвалидизирующих видов воспалительного артрита. Наряду с характерными проявлениями суставного синдрома — боль, воспаление, поражение суставов и прогрессирующее нарушение их функции — ПА сопровождается кожными проявлениями псориаза. ПА проявляется полиартритом мелких суставов и/или поражениями позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений и крупных суставов. Распространенность артрита среди больных псориазом варьирует от 6 до 42%. В общей популяции распространенность ПА составляет 0,3–1,0%. Возраст больных ПА в основном колеблется в пределах 30–50 лет<sup>13</sup>.

Лечение при ПА, направленное на борьбу с болью и воспалением, обычно начинается с применения НПВП. С применением БМАРП связывают возможность замедлить или остановить прогрессирование заболевания. Пероральные БМАРП (в частности метотрексат) широко применяют в стратегиях лечения при ПА, хотя их терапевтические мишени определены не в полной мере. Биологические БМАРП одобрены FDA для применения в клинической практике при терапии пациентов с ПА в качестве лекарственных средств, действующих на сигнальный путь фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ . Обобщение результатов исследований с применением БМАРП при ПА необходимо для принятия взвешенных решений, предусматривающих соблюдение баланса между преимуществами, обусловленными замедлением прогрессирования заболевания, и недостатками в связи с риском возникновения побочных эффектов.

#### Выводы

Количество клинических исследований с применением БМАРП при лечении пациентов с ПА ограничено. Данные низкого и среднего уровня доказательности свидетельствуют об эффективности анти-ФНО- $\alpha$  биологических БМАРП при лечении пациентов с ПА при оценке с помощью различных оценочных шкал (индексов). Пероральные БМАРП также могут быть эффективны. Однако недостаточное количество результатов прямых сравнительных исследований (как внутри, так и между классами БМАРП) не позволяет сделать выводы относительно преимуществ каких-либо БМАРП или терапевтических стратегий в минимизации поражений суставов и оптимизации качества жизни пациентов. За исключением данных о риске возникновения инфекций при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$ , сведений о побочных эффектах применения БМАРП обоих классов при лечении пациентов с ПА недостаточно для принятия информированных решений.

<sup>13</sup> J. Gladman D.D., Antoni C., Mease P. et al. (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(Suppl. 2): ii14–ii7. 2. Gelfand J.M., Gladman D.D., Mease P.J. et al. (2005) Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 53(4): 573.

## Результаты клинических исследований

### Эффективность

#### Пероральные БМАРП

Применение сульфасалазина (●●○) и метотрексата (●○○) более эффективно по сравнению с плацебо в улучшении суммарного показателя активности заболевания<sup>14</sup>, однако величина минимальной клинически значимой разницы (Minimal Clinically Important Difference — MCID) этого показателя неизвестна. Результатов оценки функциональной способности и связанного со здоровьем качества жизни пациентов (Health-Related Quality of Life — HRQoL) не выявлено.

<sup>14</sup>OMERACT (Outcomes Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) — суммарный индекс, объединяющий показатели шкалы оценки недееспособности, боли, общего состояния (пациентом и врачом), а также оценку количества припухших и болезненных суставов и показатели рентгенологических изменений.

При применении лефлуномида установлено:

- более выраженное по сравнению с плацебо улучшение показателей активности заболевания — большее количество пациентов (на 36%) достигли ответа ACR20 (улучшение состояния на 20% по сравнению с исходным согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR). — Прим. авт.); ●○○
- статистически (но не клинически) значимое улучшение функциональной способности пациентов (разница показателей Опросника оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire — HAQ) в группе лефлуномида и плацебо не превышала 0,22); ●○○
- достижение статистически (но не клинически) значимого улучшения физической составляющей качества жизни пациентов (значение соответствующего показателя PCS (Physical Component Score) опросника SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36) на 2,2–4,7 пункта превышает таковой в группе плацебо). ●○○

В двух ретроспективных когортных исследованиях установлено, что комбинированная терапия анти-ФНО-α биологическим БМАРП и метотрексатом не оказывает дополнительного положительного эффекта в отношении активности заболевания по сравнению с монотерапией блокаторм ФНО-α. ●○○

#### Биологические БМАРП

В табл. 3 представлен диапазон величин эффекта<sup>14</sup> биологических БМАРП, полученных в отдельных исследованиях (разница между эффектами препаратов и плацебо).

<sup>14</sup>Величина эффекта — Effect size — 1. Общий термин, применяемый для оценки эффекта в исследовании. 2. Независимый показатель эффекта, применяемый для непрерывных данных, если для оценки исхода используют разные шкалы (например при оценке боли); обычно определяется как разность средних в группе вмешательства и в контрольной группе, деленная на стандартное отклонение в контрольной или в обеих группах (Спасокуцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

Таблица 3 Влияние анти-ФНО-α биологических БМАРП на исходы у пациентов с ПА

Биологические БМАРП	Активность ПА (снижение)	Функциональная способность пациентов (улучшение)	Качество жизни пациентов (улучшение)
	Частота достижения ACR20* (%)	HAQ; MCID >0,22*	SF-36 PCS; MCID=2,2–4,7*
Адалимумаб	39–57 ●●○	0,2–0,3 ●●○	2,9–7,9 ●●○
Этанерцепт	59–65 ●●○	0,5–1,1 ●●○	8,6 ●○○
Голimumаб	45–51 ●○○	0,34–0,4 ●○○	5,9–7,2 ●○○
Инфликсимаб	58–62 ●●○	0,4–0,6 ●●○	6,4–8 ●○○

\* Диапазон полученных в исследованиях значений — от самого низкого до самого высокого.

### Безопасность

Применение ингибиторов ФНО-α в целом ассоциируется с повышенным риском возникновения инфекций. FDA предупредило, что с применением препаратов этой группы может быть связан повышенный риск возникновения злокачественных новообразований, однако реальный риск для пациентов с ПА неизвестен.

В отношении побочных эффектов у пациентов с ПА при применении БМАРП по сравнению с плацебо установлено следующее:

- частота побочных реакций в месте инъекции выше при применении адалимумаба и этанерцепта; ●○○
- при применении этанерцепта риск прекращения лечения из-за непереносимости побочных явлений ниже по сравнению с инфликсимабом; ●○○
- добавление метотрексата к терапии этанерцептом способствует снижению частоты выведения пациентов из исследований. ●○○

### Перспективы дальнейших исследований

- Необходимо проведение прямых сравнительных рандомизированных контролируемых испытаний эффективности БМАРП при ПА.
- Требуется проведение исследований по изучению эффектов различных видов комбинированной терапии и определенных терапевтических стратегий.
- В будущих исследованиях наряду с оценкой количества воспаленных суставов необходимо учитывать такие исходы, как осевой артрит, энтезит и дактилит, а также характер вовлечения суставов в патологический процесс.
- Отсутствуют данные об эффективности и безопасности БМАРП в зависимости от различных характеристик пациентов, а также в различных подгруппах больных и в условиях повседневной медицинской практики.
- Данные о безопасности, переносимости, побочных эффектах и приверженности лечению в исследованиях с применением БМАРП у пациентов с ПА чрезвычайно ограничены и недостаточны для формулировки выводов в отношении специфических рисков для пациентов с ПА.

### Вопросы для обсуждения с пациентами

- Роль БМАРП в уменьшении выраженности симптомов и улучшении контроля заболевания.

- Недостаточное количество проведенных исследований по изучению потенциальных преимуществ и побочных эффектов при применении БМАРП у пациентов с ПА.
- Предпочтения и ценности пациентов и опекунов в отношении лечения.

### Список использованной литературы

- Бабушкина А.В.** (2010) Кардиологические препараты: вопросы и ответы. Укр. мед. часопис, 30 сентября [Электронная публикация] (<http://www.umj.com.ua/article/4805>).
- Воробьев К.П.** (2013) Национальные агентства оценки технологий здравоохранения в экономически развитых странах. Укр. мед. часопис, 2(94): 162–172 (<http://www.umj.com.ua/article/56865>).
- Ефимцева Т.К., Спасокуцкий А.Л., Миронова О.В. (ред.-сост.)** (2002) Надлежащая клиническая практика. Глоссарий. Укр. мед. часопис, 2(28): 129–160 (<http://www.umj.com.ua/article/1576>; [http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/28/pdf/794\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/28/pdf/794_rus.pdf)).
- Спасокуцкий А.Л. (ред.-сост.)** (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 (<http://www.umj.com.ua/article/1929>; [http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf)).
- Юрьев К.Л.** (2012) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Укр. мед. часопис, 6(92): 90–96 (<http://www.umj.com.ua/article/46417>).
- Юрьев К.Л.** (2013а) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть II. Укр. мед. часопис, 1(93): 148–155 (<http://www.umj.com.ua/article/51715>).
- Юрьев К.Л.** (2013б) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть III. Укр. мед. часопис, 2(94): 173–181 (<http://www.umj.com.ua/article/56227>).
- Юрьев К.Л.** (2013в) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть IV. Укр. мед. часопис, 3(95): 135–144 (<http://www.umj.com.ua/article/59588>).
- Agency for Healthcare Research and Quality (US)** (2005–) AHRQ Comparative Effectiveness Reviews [Internet]. Rockville (MD) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42934>).
- Agency for Healthcare Research and Quality (US)** (2007–) Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43420>).
- Chou R., Hartung D., Rahman B. et al.** (2012a) Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 76 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115347>).
- Chou R., Hartung D., Rahman B. et al.** (2012b) Treatment for Hepatitis C Virus Infection in



Adults. Comparative Effectiveness Review No. 76 (Prepared by Oregon Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10057-1). AHRQ Publication No. 12(13)-EHC113-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>; <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/hepctreatment.cfm>).

**Chou R., Hartung D., Rahman B. et al.** (2013) Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann. Intern. Med.*, 158(2): 114–123.

**Dean L.** (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information/NCBI (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62349>).

**Donahue K.E., Jonas D.E., Hansen R.A. et al.** (2012a) Drug Therapy for Psoriatic Arthritis in Adults: Update of a 2007 Report [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 54 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK95257>).

**Donahue K.E., Jonas D.E., Hansen R.A. et al.** (2012b) Drug Therapy for Psoriatic Arthritis in Adults: Update of a 2007 Report. Comparative Effectiveness Review No. 54. (Prepared by RTI-UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016-1).

Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>; <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/dmardspsa.cfm>).

**Donahue K.E., Jonas D.E., Hansen R.A. et al.** (2012c) Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 55 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97388>).

**Donahue K.E., Jonas D.E., Hansen R.A. et al.** (2012d) Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 55. (Prepared by RTI-UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>; <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/dmardsra.cfm>).

**Drug Effectiveness Review Project — DERP** (2001–) Drug Class Reviews [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10527>).

**John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science** (2012a) Comparative Effectiveness of Treatments for Chronic Hepatitis C Virus Infection in Adults. In: Comparative

Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115130>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115130/pdf/clinhepc.pdf>).

**John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science** (2012b) Drug Therapy for Psoriatic Arthritis in Adults: Comparative Effectiveness. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115128>).

**John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science** (2012c) Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis: Comparative Effectiveness. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115129>).

**Singh J.A., Cameron D.R.** (2012) Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults — an update. *J. Manag. Care Pharm.*, 18(4 Supp. C): S1–S18 (<http://ce.effectivehealthcare.ahrq.gov/programs/CER33/AHRQ-CER33-RA-Drug-Therapy.pdf>).

## Реферативна інформація

### Новая вакцина против СПИДа может остановить глобальную эпидемию

Разрабатываемая с 2001 г. вакцина против СПИДа HIVBr18 может оказаться эффективным средством лечения больных ВИЧ/СПИДом, снижающим вирусную нагрузку до уровня, недостаточного для трансмиссии или развития иммунодефицита.

Ученые из Университета в Сан-Паулу (University of Sao Paulo), Бразилия, планируют приступить к испытаниям вакцины против СПИДа, успешное проведение которых позволит остановить распространение ВИЧ и развитие СПИДа.

По мнению ученых, несмотря на невозможность достижения эрадикации вируса из организма путем применения новой вакцины, активность заболевания может быть подавлена в достаточной мере для предупреждения возможной трансмиссии или развития иммунодефицитного состояния.

Испытание вакцины начнут в текущем году на обезьянах с перспективой дальнейших клинических исследований на людях. Исследования на животных будут продолжаться в течение 2 лет на обезьянах резус, предоставленных Национальным институтом биомедицинских исследований Бутантан (Butantan biomedical research institute), Сан-Паулу, Бразилия. Выбранный вид обезьян представляет собой хорошую модель для проведения исследования на животных с учетом сходства их иммунной системы с иммунной системой человека, равно как и их восприимчивости к вирусу иммунодефицита обезьян — предположительному предшественнику вируса иммунодефицита человека.

Целью исследования является изучение различных методов иммунизации с отбором варианта, обеспечивающего наиболее сильный иммунологический ответ. Именно этот вариант будет изучаться в дальнейших клинических исследованиях на людях.

Бразильские ученые начали разработку вакцины в 2001 г. с целью противостояния глобальной пандемии ВИЧ/СПИД-инфекции, жертвами которой на сегодняшний день стали около 33 млн человек.

Немногом ранее ученые из Орхусской университетской клиники (Aarhus University Hospital), Дания, приступили к клиническим исследованиям на людях с применением инновационной стратегии, подтвердившей свою эффективность в лабораторных исследованиях. Датское исследование стартовало спустя лишь несколько дней после сообщения правительства США в июле 2013 г. о провале крупного исследования по изучению вакцины против ВИЧ-инфекции.

Ученые Дании используют методику «вымывания» вируса из своих резервуаров, которые вирус формирует в ДНК клеток, и одновременной активации иммунной системы организма специфической вакциной, направленной на поиск и уничтожение вируса. Хотя указанные подходы подтвердили свою эффективность в лабораторных исследованиях на клетках кожи человека, эффективность метода для человеческого организма остается недоказанной. Сложность задачи заключается в обеспечении механизма «узнавания» вируса иммунной системой организма с последующим его разрушением. Во многом это зависит от индивидуальных характеристик иммунной системы организма — чувствительности системы и состоятельности иммунного ответа. В исследование планируется включить 15 человек с фондовой поддержкой Научно-исследовательского совета Дании в размере 2,1 млн дол. США.

В то же время в Великобритании планируется проведение подобного исследования силами университетского консорциума, в состав которого вошли 5 университетов. Оба исследования нацелены на изучение эффективности вакцины против ВИЧ в организме уже инфицированных пациентов, а не на предупреждение ВИЧ-инфицирования.

Американские ученые из Национального института аллергии и инфекционных болезней США, комментируя неудачные испытания вакцины против ВИЧ/СПИДа, отмечают, что, несмотря на разочаровывающие результаты, в ходе исследования получен большой объем важной информации.

В американском исследовании с участием 2504 добровольцев из 19 городов США, стартовавшем в 2009 г., испытывали одно-, двукратную вакцинацию генетически модифицированной вакциной и отдельной усиленной вакциной из того же биоматериала с культурой ослабленных вирусов. В связи с заражением 41 вакцинированного участника исследования ВИЧ-инфекцией, Национальный институт здоровья США в июле 2013 г. объявил о прекращении клинического исследования вакцины под названием HVTN 505.

Данные последних исследований в области ВИЧ/СПИДа предлагают следующее новейшее направление на пути к успешному разрешению проблемы — создание эффективных вирусных антител, способных атаковать вирус до того, как он встретится в Т-клетки организма-хозяина.

**Mientka M.** (2013) Brazilian scientists test new AIDS vaccine, hoping 'HIVBr18' ends global pandemic. *Medical Daily*, August 06 (<http://www.medicaldaily.com/articles/18156/20130806/hivbr18-vaccine-aids-hiv-immunodeficiency.htm>).

Ольга Федорова

### Физические упражнения могут помочь избежать болезни Альцгеймера



Результаты исследования, проведенного доктором Карсоном Смитом (Carson Smith) и соавторами из Мэрилендского университета (University of Maryland) в Колледж-Парке, США, подтвердили гипотезу о положительном влиянии физических упражнений на семантическую память и когнитивное функционирование при легкой когнитивной дисфункции (ЛКД).

Как известно, ЛКД является преддементным состоянием и характеризуется нарушением памяти при сохранности основных когнитивных и функциональных возможностей с высоким риском развития болезни Альцгеймера. В связи с этим разработка методов, предотвращающих трансформирование ЛКД в полноценную деменцию, является актуальной задачей.

Ученые провели обследование 17 лиц с ЛКД и 18 здоровых добровольцев в возрасте 60–88 лет. Все участники прошли нейропсихологическое тестирование до и после курса физических упражнений, включавших 30-минутную ходьбу на тредмиле 4 дня в неделю на протяжении 12 нед. Интенсивность физической нагрузки постепенно увеличивали в соответствии с повышением тренированности испытуемых.

Состояние семантической памяти проверяли при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Степень активации регионов мозга, отвечающих за семантическую память, определяли при помощи предъявления картинок с лицами известных людей. Также использовали тест Рея на вербальное запоминание слов (Rey Auditory Verbal Learning Test), в котором испытуемым предлагали воспроизвести 15 предварительно названных слов, не связанных между собой.

В целом как здоровые добровольцы, так и лица с ЛКД смогли значительно улучшить кардиоваскулярную тренированность на протяжении экспериментального периода. В частности среднее увеличение пикового потребления кислорода в обеих группах повысилось на 10%.

Что касается функционирования памяти, в группе с ЛКД наблюдалось достоверное увеличение количества правильно воспроизводимых слов при проведении теста Рея ( $p=0,004$ ). Так, до курса тренировок эти испытуемые могли запомнить в среднем 4 слова, а после — 5 слов после предъявления стимульного материала.

Согласно результатам фМРТ, в 11 регионах мозга, которые активировались при предъявлении задач на семантическую память, наблюдалось значительное снижение интенсивности активации после проведенных интервенций в обеих группах. Это, по мнению ученых, свидетельствует о том, что физические упражнения способствуют улучшению нейрональной эффективности, то есть более эффективной работе мозга при решении подобных задач.

К. Смит отмечает, что, по данным исследований на животных моделях, физические упражнения способствуют повышению уровня нейрогенных и нейротрофических факторов, которые берут участие в росте нейрональных клеток и формировании новых синапсов. В частности, известен такой эффект в отношении гиппокампа, когда увеличивался объем этого региона мозга, отвечающего за память и пространственную реконструкцию, после курса физических нагрузок.

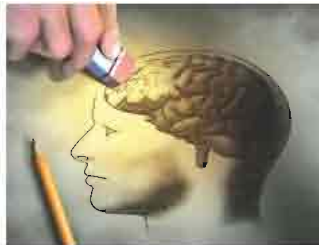
Полученные результаты, по мнению руководителя исследования, будут способствовать дальнейшему изучению влияния физических упражнений на когнитивное функционирование и риск возникновения болезни Альцгеймера. Если эти результаты подтвердятся, в будущем возможно добавление пункта о физической активности в рекомендации по профилактике болезни Альцгеймера в группах высокого риска.

Lowry F. (2013) Exercise may reverse memory loss in MCI patients. Medscape, August 6 (<http://www.medscape.com/viewarticle/809010>).

Smith J.C., Nielson K.A., Antuono P. et al. (2013) Semantic Memory Functional MRI and Cognitive Function after Exercise Intervention in Mild Cognitive Impairment. J. Alzheimers. Dis., June 26 [Epub ahead of print].

*Виталий Безшейко*

### Общая анестезия и деменция: связь установлена



Результаты общенационального популяционного исследования, проведенного специалистами из Китайского медицинского университета (China Medical University), Тайчжун, Тайвань, противоречат данным, полученным ранее в исследованиях меньшего масштаба.

Согласно новым сведениям, пациенты пожилого возраста, которые подвергаются общей анестезии и хирургической операции, имеют значительно повышенный риск развития деменции вообще и болезни Альцгеймера в частности.

Повреждающее влияние препаратов, применяемых при общей анестезии, на нейроны головного мозга неоднократно продемонстрированы на животных моделях. Однако в отношении человека этот вопрос пока не был решен однозначно из-за противоречивости полученных данных. Кроме того, при проведении исследований с участием людей затруднительно оценить отдельно риск, связанный собственно с проведением хирургического вмешательства, и риск, связанный с общей анестезией.

Для ретроспективного изучения были отобраны данные о 24 901 пациенте в возрасте  $\geq 50$  лет, которые подверглись общей анестезии и хирургической операции в период 2004–2007 гг., при этом ранее не были оперированы в период с 1995 г. Контрольную группу составили отобранные случайным образом 110 972 человека соответствующего возраста и пола, не подвергавшиеся общей анестезии или хирургическим вмешательствам. Все участники исследования подверглись наблюдению до 2010 г. (то есть в течение 2–7 лет после операции) для оценки динамики состояния их когнитивной сферы.

За это время у 661 (2,65%) пациента основной группы и у 1530 (1,39%) контрольной была диагностирована деменция, что обусловило повышение риска развития деменции после хирургической операции с общей анестезией в  $\approx 2$  раза (отношение рисков 1,99; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,81–2,17).

В другом исследовании тайваньских ученых продемонстрирована зависимость риска развития деменции от метода проведения общей анестезии и коморбидных состояний. Установлено, что наиболее высокую вероятность развития деменции имели лица, подвергавшиеся операции с применением эндо-трахеального наркоза, страдающие сахарным диабетом (отношение шансов (ОШ) 1,59; 95% ДИ 1,42–1,78), артериальной гипертензией (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,78–2,21), атеросклерозом (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,22–1,50), а также перенесшие ранее инсульт (ОШ 3,52; 95% ДИ 3,13–3,97).

Авторы исследования предположительно связывают такой эффект препаратов, применяемых для ингаляционной анестезии, с их нейротоксичностью, обусловленной усилением олигомеризации  $\beta$ -амилоидного пептида. Помимо того, потенциальным механизмом нейротоксичности может служить дисрегуляция транспорта кальция.

Cassels C. (2013) Anesthesia, surgery linked to a doubling of dementia risk. Medscape, Aug 01 (<http://www.medscape.com/viewarticle/808815>).

Chen C.W., Lin C.C., Chen K.B. et al. (2013) Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anaesthesia: A nationwide population-based case-control study. Alzheimers Dement., July 26 [Epub ahead of print].

Chen P.L., Yang C.W., Tseng Y.K. et al. (2013) Risk of dementia after anaesthesia and surgery. Br. J. Psychiatry, July 25 [Epub ahead of print].

*Алина Жигунова*