

Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Предисловие

Представляем вниманию читателей данные кратких рефератов, составленных L. Dean (2008–) для проекта «Клинические вопросы и ответы» Национальной медицинской библиотеки США (PubMed Clinical Q&A) по результатам систематических обзоров¹ сравнительной эффективности и безопасности препаратов одной фармакотерапевтической группы, выполненных в рамках проекта обзоров эффективности лекарственных средств (Drug Effectiveness Review Project/DERP, 2001–) Орегонского университета здоровья и науки, США (Oregon Health & Science University, USA).

Проект DERP существует более 10 лет как результат сотрудничества общественных организаций и центров доказательной медицины при Орегонском университете здоровья и науки — Центра доказательной политики в области здравоохранения (Center for Evidence-based Policy) и Тихоокеанского Северо-Западного (в прошлом — Орегонского) центра доказательной медицинской практики (The Pacific Northwest Evidence-based Practice Center).

Каждый систематический обзор проекта призван ответить на три ключевые вопроса:

- 1) Различаются ли сравниваемые препараты по эффективности?
- 2) Различаются ли сравниваемые препараты по переносимости и безопасности?
- 3) Какое влияние на эффективность и безопасность сравниваемых препаратов оказывают различные факторы — демографические (возраст, пол, раса), социально-экономические, лекарственные взаимодействия, коморбидность, беременность и другие?

Получить ответ на первый вопрос с позиций доказательной медицины позволяют два подхода.

Первый и основной — это анализ результатов контролируемых клинических испытаний, в которых эффекты различных лекарственных препаратов одной фармакотерапевтической группы сравниваются

непосредственно (прямые сравнения — direct comparisons, прямые сравнительные испытания — head-to-head trials).

Второй, менее предпочтительный, подход — сопоставление с помощью математических методов результатов различных плацебо-контролируемых клинических испытаний сравниваемых препаратов, то есть приведение оценок эффективности применения препаратов к общему знаменателю (непрямые, или косвенные сравнения — indirect comparisons).

Получить доказательные ответы на второй и третий ключевые вопросы систематических обзоров позволяют результаты контролируемых клинических испытаний, а также данные обсервационных исследований, в частности сравнительных когортных исследований и исследований типа случай — контроль.

Без сомнения, данные о сравнительной эффективности и безопасности лекарственных средств одной фармакотерапевтической группы, полученные на основе исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины и надлежащей клинической практики, чрезвычайно важны для принятия обоснованных решений в медицинской практике.

Более того, независимая и объективная информация такого рода приобретает еще большую актуальность в условиях соревнования фармацевтических производителей при продвижении своих продуктов.

Вот почему сотрудники проекта DERP неизменно акцентируют внимание на включении в свои систематические обзоры доказательных данных высокого методологического качества и на отсутствии финансовых интересов в компаниях-производителях или дистрибьюторах анализируемых в обзоре лекарственных препаратов.

Надеемся, эта публикация привлечет внимание наших читателей к систематическим обзорам проекта DERP, а содержащиеся в них доказательные данные будут полезны в повседневной врачебной практике.

В заключение отметим, что в отношении сравниваемых в систематических обзорах лекарственных средств в статье приводятся русские, а также латинские и английские (в скобках при первом упоминании) международные непатентованные названия (International Nonproprietary Names/INN), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения.

С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в первоисточниках — систематических обзорах (Drug Effectiveness Review Project/DERP, 2001–) и их рефератах (Dean L., 2008–).

Сравнение новейших препаратов от бессонницы

Лечение при бессоннице предполагает модификацию связанного со сном поведения (например исключение влияния стрессовых факторов), а также применение фармакологических средств — снотворных препаратов, или гипнотиков (Carson S. et al., 2008; Dean L., 2010c).

В систематическом обзоре S. Carson и соавторы (2008) сравнивают 5 зарегистрированных в США новейших препаратов для лечения при инсомнии:

- 1) залеплон (zaleplonum, zaleplon);
- 2) золпидем (zolpidemum, zolpidem);
- 3) зопиклон (zopiclonum, zopiclone);
- 4) эсзопиклон (eszopiclonum, eszopiclone);
- 5) рамельтеон (ramelteonum, ramelteon).

Первые 4 препарата реализуют свой снотворный эффект посредством воздействия на рецепторный комплекс гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе (ЦНС), последний (рамельтеон) — путем взаимодействия с рецепторами мелатонина в ЦНС (Carson S. et al., 2008; Dean L., 2010c).

Эффекты лекарственных средств для терапии при нарушениях сна могут различаться. Например, препараты с более коротким периодом полувыведения могут значительно улучшать (ускорять) процесс засыпания, но быть менее эффективными в отношении продолжительности сна (Carson S. et al., 2008; Dean L., 2010c).

Согласно унифицированной анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — вышеприведенные препараты для лечения при инсомнии относятся к группе N05C — Снотворные и седативные препараты (N — Средства, действующие на нервную систему; N05 — Психолептические средства). Зопиклон, золпидем, залеплон и эсзопиклон относятся к подгруппе N05C F — Средства, сходные с бензодиазепином, тогда как рамельтеон — к подгруппе N05C H — Агонисты ре-

¹Систематический обзор (systematic review) — 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).

цепторов мелатонина (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Из сравниваемых в систематическом обзоре S. Carson и соавторов (2008) новейших средств для лечения при инсомнии в настоящее время в Украине зарегистрированы препараты зопиклона (N05C F01) и залеплона (N05C F03) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора S. Carson и соавторов (2008) в отношении сравнительной эффективности и безопасности новейших снотворных препаратов приведены ниже в реферативном представлении L. Dean (2010c).

Сравнительная эффективность новейших снотворных препаратов

Золпидем и залеплон одинаково эффективно улучшают процесс засыпания, в том числе у пациентов в возрасте старше 65 лет. У пациентов моложе 65 лет золпидем в большей степени по сравнению с залеплоном склонен вызывать рикошетную бессонницу (усиление тяжести инсомнии после отмены снотворных препаратов).

Золпидем (10 мг) и эсзопиклон (2 или 3 мг) одинаково эффективно уменьшают количество ночных пробуждений, а также ускоряют процесс засыпания по данным полисомнографии.

Золпидем и зопиклон одинаково эффективны в лечении при нарушениях сна (как по данным прямых, так и непрямых сравнений).

В результате непрямых сравнений выявлены некоторые различия эффектов новейших снотворных препаратов. Так, время засыпания было меньшим, а длительность сна — большей при применении эсзопиклона по сравнению с рамельтеоном. Но в целом существенных различий между препаратами в отношении важнейших исходов лечения инсомнии не выявлено.

Сравнительная безопасность новейших снотворных препаратов

При сравнении золпидема и эсзопиклона не выявлено различий в отношении побочных эффектов (утренняя сонливость, заторможенность или нарушение работоспособности на следующий день после приема препаратов).

Золпидем и залеплон не различались по частоте выбывания пациентов из испытаний.

Частота возникновения побочных эффектов при применении золпидема и зопиклона была сходной.

По сравнению с плацебо при применении эсзопиклона, рамельтеона, залеплона, золпидема и зопиклона не выявлено повышенного риска выбывания из испытаний из-за возникновения побочных явлений. Риск прекращения лечения в результате возникновения побочных явлений при применении золпидема длительного высвобождения был выше по сравнению с плацебо.

Сравнительных данных в отношении безопасности снотворных препаратов в отдаленный период не выявлено.

Влияние возраста, пола, расы на безопасность и эффективность новейших снотворных препаратов

У пациентов в возрасте ≥ 65 лет результаты лечения золпидемом и залеплоном были сходными с таковыми у взрослых лиц более молодого возраста. В целом различий в отношении побочных эффектов в зависимости от возраста не выявлено. Однако у пациентов в возрасте ≥ 65 лет чаще регистрировали сонливость в дневное время после применения золпидема. По данным плацебо-контролируемых исследований (непрямое сравнение) у пациентов пожилого возраста продолжительность сна при применении эсзопиклона была большей по сравнению с золпидемом.

Доказательные данные о влиянии пола или расы на безопасность и эффективность новейших снотворных препаратов отсутствуют.

Сравнение триптанов

Мигрень проявляется приступами интенсивной пульсирующей головной боли, преимущественно в лобно-височно-глазничной области, часто в сочетании с тошнотой, рвотой, зрительными расстройствами.

Триптаны — селективные агонисты рецепторов серотонина (5-Hydroxytryptamine) 5HT_{1B/1D} — применяют для купирования мигренозной атаки. Воздействуя на 5HT_{1B/1D}-рецепторы триптаны вызывают сужение избыточно расширенных сосудов (Helfand M., Peterson K., 2009; Dean L., 2010d).

В систематическом обзоре M. Helfand и K. Peterson (2009) сравнивают 7 зарегистрированных в США триптанов:

- 1) альмотриптан (almotriptanum, almotriptan);
- 2) золмитриптан (zolmitriptanum, zolmitriptan);
- 3) наратриптан (naratriptanum, naratriptan);
- 4) ризатриптан (rizatriptanum, rizatriptan);
- 5) суматриптан (sumatriptanum, sumatriptan);
- 6) фроватриптан (frovatriptanum, frovatriptan);
- 7) элетриптан (eletriptanum, eletriptan).

Триптаны применяют в различных лекарственных формах — традиционные таблетки или капсулы для приема внутрь, пероральные формы быстрого высвобождения, назальный спрей, подкожные инъекции (Helfand M., Peterson K., 2009; Dean L., 2010d).

Согласно АТС-классификации триптаны составляют группу N02C — Селективные агонисты 5HT₁-рецепторов серотонина (N — Средства, действующие на нервную систему; N02 — Анальгетики; N02C — Средства, применяемые при мигрени).

Из сравниваемых в систематическом обзоре триптанов в настоящее время в Украине зарегистрированы препараты суматриптана (N02C C01), золмитриптана (N02C C03) и фроватриптана (N02C C07) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора M. Helfand и K. Peterson (2009) в отношении сравнительной эффективности и безопасности триптанов приведены ниже в реферативном представлении L. Dean (2010d).

Сравнительная эффективность триптанов

В отношении показателя «отсутствие головной боли через 2 ч после приема»:

- ризатриптан (10 мг) эффективнее наратриптана (2,5 мг), золмитриптана (2,5 мг), альмотриптана (12,5 мг) и суматриптана (100 мг, но не 50 мг);
- ризатриптан (диспергируемые во рту таблетки 10 мг) эффективнее суматриптана (50 мг) и сравним с элетриптаном (40 мг);
- альмотриптан (12,5 мг) сравним с суматриптаном (50 и 100 мг) и золмитриптаном (2,5 мг).

В отношении показателя «устойчивое отсутствие головной боли в течение 24 ч после приема»:

- ризатриптан (10 мг) сравним с суматриптаном (50 и 100 мг);
- альмотриптан (12,5 мг) сравним с суматриптаном (50 и 100 мг) и золмитриптаном (2,5 мг);
- недостаточное количество результатов прямых сравнительных исследований не позволяет сделать выводы в отношении следующих препаратов: элетриптан, фроватриптан, наратриптан, золмитриптан в форме назального спрея, суматриптан в форме назального спрея, инъекции и пероральной формы быстрого высвобождения.

Сравнительная безопасность триптанов

Побочные эффекты триптанов включают ощущение стеснения в груди, симптомы со стороны ЦНС — головокружение, нарушения чувствительности, сонливость. Одинаково хорошо переносятся пациентами и не различаются по частоте вышеприведенных побочных эффектов следующие препараты: альмотриптан, элетриптан, наратриптан, ризатриптан (таблетки и диспергируемые во рту таблетки), суматриптан (традиционные таблетки для приема внутрь), золмитриптан (таблетки, диспергируемые во рту таблетки и назальный спрей).

Меньшее количество доказательств существует в отношении фроватриптана и суматриптана (пероральная форма быстрого высвобождения, инъекция, назальный спрей).

Влияние возраста, пола, расы на эффективность и безопасность триптанов

Доказательные данные отсутствуют.

Сравнение противозипептических препаратов при биполярном аффективном расстройстве, фибромиалгии, мигрени и хроническом болевом синдроме

Антиэпилептические, или противозипептические препараты (ПЭП) применяются по отличным от эпилепсии показаниям с 60-х годов XX в. Так, ПЭП карбамазепин был внедрен в клиническую практику в 1968 г. для применения при невралгии тройничного нерва. С появлением новых ПЭП неизменно возникает интерес к сравнению их эффектов с препаратами предыдущих поколений и между собой, в том числе и при таких заболеваниях, при которых традиционная фармакотерапия бывает, как правило, недостаточно эффективной или может быть ограниченной из-за развития непереносимости побочных эффектов лекарственных средств (McDonagh M. et al., 2008).

Систематический обзор М. McDonagh и соавторов (2008) посвящен сравнительной эффективности и безопасности применения ПЭП при биполярном аффективном расстройстве, фибромиалгии, мигрени и хроническом болевом синдроме. Список рассматриваемых в обзоре 13 ПЭП представлен ниже:

- 1) вальпроат семинатрий (*valproatum seminatricum, valproate semisodium*; принятое в США название — *divalproex sodium*);
- 2) вальпроевая кислота (*acidum valproicum, valproic acid*; принятое в США название — *valproate sodium*) [авторы систематического обзора объединили данные в отношении вальпроата семинатрия и вальпроевой кислоты и при описании их эффектов используют собирательный термин «вальпроаты» (за исключением ряда оговоренных случаев, касающихся анализа побочных эффектов и форм выпуска препаратов)];
- 3) габапентин (*gabapentinum, gabapentin*);
- 4) зонисамид (*zonisamidum, zonisamide*);
- 5) карбамазепин (*carbamazepinum, carbamazepine*);
- 6) ламотригин (*lamotriginum, lamotrigine*);
- 7) леветирацетам (*levetiracetamum, levetiracetam*);
- 8) окскарбазепин (*oxcarbazepinum, oxcarbazepine*);
- 9) прегабалин (*pregabalinum, pregabalin*);
- 10) тиагабин (*tiagabinum, tiagabine*);
- 11) топирамат (*topiramatum, topiramate*);
- 12) фенитоин (*phenytoinum, phenytoin*);
- 13) этотоин (*ethotoinum, ethotoin*).

Согласно АТС-классификации противозипептические средства составляют группу N03 (N — Средства, действующие на нервную систему) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Из сравниваемых в систематическом обзоре М. McDonagh и соавторов (2008)

противозипептических средств в Украине зарегистрированы препараты фенитоина (N03A B02; N03A B — Производные гидантоина), карбамазепина (N03A F01; N03A F — Производные карбоксиамида), окскарбазепина (N03A F02), вальпроевой кислоты (N03A G01; N03A G — Производные жирных кислот), ламотригина (N03A X09; N03A X — Прочие противозипептические средства), топирамата (N03A X11), габапентина (N03A X12), леветирацетама (N03A X14), прегабалина (N03A X16) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора М. McDonagh и соавторов (2008) в отношении сравнительной эффективности и безопасности ПЭП при биполярном аффективном расстройстве, фибромиалгии, мигрени и хроническом болевом синдроме приведены ниже в реферативном представлении L. Deap (2010a).

Сравнительная эффективность ПЭП при биполярном аффективном расстройстве

Маниакальные или смешанные эпизоды

Терапия острого состояния

Улучшение состояния отмечено при применении карбамазепина (в форме немедленного или замедленного высвобождения) и вальпроатов.

Поддерживающая терапия

Установлена способность ламотригина, карбамазепина в форме немедленного высвобождения и вальпроатов снижать риск возникновения рецидивов.

Доказательства в отношении других ПЭП недостаточны либо существующие доказательства не поддерживают применение других ПЭП при этих расстройствах.

Депрессивные эпизоды

Терапия острого состояния

Установлена более высокая по сравнению с плацебо терапевтическая эффективность ламотригина, применяемого на протяжении 7–10 нед. Кроме того, ответ на лечение ламотригином отмечали у такого же количества пациентов, что и при применении других лекарственных средств (комбинация оланзапин/флуоксетин, циталопрам или препараты лития). Некоторые преимущества продемонстрированы при применении вальпроата семинатрия и топирамата, однако доказательных данных в отношении этих препаратов недостаточно.

Поддерживающая терапия

Ламотригин — единственный ПЭП, в отношении которого получены доказательства о значимом увеличении времени до начала проведения терапии по поводу какого-либо нового эпизода по сравнению с плацебо (соответственно 200 дней и 93 дня; $p < 0,029$).

Сравнительная эффективность ПЭП при фибромиалгии

Активная терапия

Вероятность достижения такого исхода, как снижение интенсивности боли на $\geq 30\%$ по сравнению с исходной, была

значимо выше при применении прегабалина и габапентина по сравнению с плацебо. Однако достичь значимого снижения интенсивности боли на $\geq 50\%$ по сравнению с исходной удавалось только при применении прегабалина в дозе 450–600 мг/сут. Так, снижение интенсивности боли на $\geq 50\%$ по сравнению с исходной отмечали у 30% пациентов, принимавших прегабалин в дозе 600 мг/сут, и только у 15% — в группе плацебо ($NNT^2=6,62$).

Поддерживающая терапия

Прегабалин — единственный ПЭП, в отношении которого получены доказательства о значимом увеличении времени до исчезновения терапевтического эффекта (снижение интенсивности боли на $< 30\%$ по сравнению с исходной или ухудшение течения заболевания, требующее назначения альтернативного лечения) по сравнению с плацебо (соответственно 34 дня и 7 дней; $p < 0,001$).

Сравнительная эффективность ПЭП для профилактического лечения мигрени

Способность снижать частоту возникновения приступов мигрени как минимум на 50% по сравнению с плацебо установлена в отношении таких ПЭП: карбамазепин, габапентин, топирамат и вальпроаты.

Сравнительная эффективность ПЭП при хроническом болевом синдроме

При добавлении габапентина или тиагабина к терапии анальгетиками или антидепрессантами через 3 мес отмечали примерно одинаковое уменьшение выраженности болевого синдрома (соответственно –2,3 и –1,2 балла по 11-балльной шкале). Вместе с тем, при применении тиагабина значимо улучшались показатели сна.

Прямых сравнительных испытаний топирамата с другими ПЭП не проводили, однако установлена более высокая анальгезирующая эффективность препарата по сравнению с плацебо.

Сравнительная безопасность ПЭП

Риск суицида

При применении ламотригина и топирамата риск суицида выше по сравнению с плацебо. Риск совершения суицидальной попытки, приводящей к госпитализации, выше при применении вальпроатов и карбамазепина по сравнению с препаратами лития. Доказательных данных в отношении других ПЭП недостаточно.

Переломы

Риск переломов любой локализации значимо повышается при применении карбамазепина, окскарбазепина и вальпроатов. Повышение риска переломов при приеме ламотригина, фенитоина, тиагабина и топирамата было незначимым.

²NNT (Number Needed to Treat) — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного периода, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у 1 больного (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001), а в контексте этого систематического обзора — достичь благоприятного исхода у 1 пациента (Прим. авт.).

Пороки развития

При применении ПЭП I поколения в I триместр беременности риск пороков развития удваивается по сравнению с общей популяцией (4–10 и 2–5% соответственно). Данных в отношении новых ПЭП, таких как габапентин, левитирацетам и топирамат, недостаточно.

Серьезные побочные реакции со стороны кожи

Высокий риск развития синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза установлен в краткосрочных (≤8 нед.) исследованиях при применении карбамазепина и фенитоина.

Агранулоцитоз

Применение карбамазепина и вальпроатов ассоциируется со значимым повышением риска агранулоцитоза.

Влияние демографических факторов на эффективность и безопасность ПЭП

Биполярное аффективное расстройство

Вальпроаты

В целом ответ на лечение не зависит от возраста, пола или этнической принадлежности больных. Вместе с тем у пациентов с эпизодами смешанного характера можно ожидать лучшего ответа на лечение, нежели у лиц с маниакальными эпизодами.

Ламотригин

Влияния возраста на частоту обострений расстройств настроения не выявлено. Вместе с тем ответ на лечение может быть лучше у мужчин с меньшим количеством эпизодов применения препарата (различие не было статистически значимым у женщин).

Габапентин

Ответ на лечение может быть лучше у пациентов более молодого возраста и с меньшей массой тела.

Карбамазепин

У пациентов с маниакальными эпизодами можно ожидать лучшего ответа на лечение, нежели у лиц с эпизодами смешанного характера.

Фибромиалгия

Применение прегабалина способствует уменьшению выраженности болевого синдрома вне зависимости от наличия депрессивных или тревожных расстройств.

Мигрень и хронический болевой синдром

Недостаточное количество доказательных данных не позволяет оценить влияние пола, возраста и других демографических факторов на эффективность и безопасность применения ПЭП у этой категории пациентов.

Сравнение препаратов различных фармакотерапевтических групп при фибромиалгии

Фибромиалгия характеризуется распространенными болевыми ощущениями и другими проявлениями — нарушением сна, усталостью, депрессией. Механизмы

возникновения фибромиалгии окончательно не установлены. При этой патологии наблюдаются нарушения как в периферической, так и центральной нервной системе.

С целью достичь облегчения симптомов фибромиалгии испытано множество лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, в частности — антидепрессантов, противосудорожных препаратов, мышечных релаксантов. Однако в настоящее время Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) для лечения пациентов с фибромиалгией одобрены только три препарата — дулоксетин и милнаципран (антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), а также прегабалин (противосудорожное средство) (Dean L., 2011a).

В систематическом обзоре В. Smith и соавторов (2011) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности применения при фибромиалгии 32 препаратов трех различных фармакотерапевтических групп, включая:

1) антидепрессанты с различным механизмом действия — трициклические (амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, десвенлафаксин), селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, милнаципран), норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант миртазапин, ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина бупропион, антагонист серотониновых рецепторов нефазодон;

2) противосудорожные средства — вальпроат семинарий, вальпроевая кислота, габапентин, зонизамид, карбамазепин, лакозамид (прежнее INN — эрльозамид), ламотригин, левитирацетам, окскарбазепин, прегабалин, тиагабин, топирамат, фенитоин, этотолон;

3) миорелаксант с центральным механизмом действия циклобензаприном.

Основные результаты систематического обзора В. Smith и соавторов (2011) в отношении сравнительной эффективности и безопасности применения при фибромиалгии препаратов различных фармакотерапевтических групп представлены ниже в реферативном изложении L. Dean (2011a).

Сравнительная эффективность в облегчении симптомов фибромиалгии

В целом доказательства по этому вопросу оцениваются как слабые (могут не отражать истинные эффекты вмешательства; высока вероятность того, что оценки эффектов вмешательств будут изменяться с получением результатов

новых исследований). По данным многочисленных прямых сравнительных исследований:

- пароксетин* немедленно высвобождения эффективнее амитриптилина* уменьшает выраженность болевого синдрома и нарушений сна (результаты краткосрочного (6 нед) исследования) [здесь и далее в реферате знаком * отмечены препараты, зарегистрированные в настоящее время в Украине (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»].
- эффективность амитриптилина значительно не отличается от таковой циклобензаприна (результаты исследования продолжительностью 4 нед) и нортриптилина (результаты исследования продолжительностью 8 нед). Согласно результатам не прямых сравнений (данные испытаний продолжительностью 8–15 нед):
- дулоксетин* эффективнее милнаципрана уменьшает выраженность болевого синдрома, нарушений сна, депрессии и улучшает качество жизни (по данным краткосрочных исследований; через 28 нед статистически значимых различий между эффектами препаратов не регистрировалось);
- и дулоксетин, и милнаципран эффективнее прегабалина* уменьшают выраженность депрессивных расстройств, тогда как прегабалин эффективнее милнаципрана уменьшает выраженность нарушений сна;
- эффективность амитриптилина сопоставима с таковой дулоксетина, милнаципрана и прегабалина в отношении таких исходов, как боль и усталость. Доказательных данных в отношении других препаратов недостаточно.

Сравнительная безопасность

В целом переносимость всех препаратов хорошая. Есть доказательства слабой силы о более высокой частоте побочных эффектов при применении амитриптилина по сравнению с пароксетином немедленно высвобождения и при применении нортриптилина по сравнению с амитриптилином. Однако значимых различий между этими, а также между какими-либо другими сравниваемыми в обзоре препаратами по частоте выбывания пациентов из испытаний из-за возникновения побочных явлений не выявлено.

Влияние различных факторов на эффективность и безопасность

Доказательства слабой силы свидетельствуют о том, что терапевтический ответ на лечение амитриптилином или циклобензаприном не зависит от возраста пациента. В одном небольшом исследовании показано, что дулоксетин неэффективен в уменьшении выраженности боли у небелых мужчин пожилого возраста, однако недостаточная статистическая мощность исследования не позволила выявить более детальные различия.

У взрослых пациентов с сопутствующим тревожным расстройством пароксетин (контролируемого высвобождения) и прегабалин способствуют уменьшению выраженности болевого синдрома вне зависимости от исходного уровня тревожности. У взрослых пациентов с сопутствующими депрессивными расстройствами эффективность дулоксетина, флуоксетина, пароксетина контролируемого высвобождения и прегабалина в уменьшении выраженности болевого синдрома выше по сравнению с плацебо.

Согласно данным одного испытания, милнаципран не был эффективным в уменьшении выраженности болевого синдрома у пациентов без сопутствующей депрессии, однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду небольшого количества участников.

Сравнение миорелаксантов

Спазм скелетных мышц может быть обусловлен патологией костно-мышечной системы (например при боли в спине и шее) или неврологическими нарушениями, сопровождающимися поражением верхнего (центрального) двигательного нейрона (например при рассеянном склерозе). Мышечный спазм может сопровождаться выраженной болью, ограничением движений и приводить к нетрудоспособности.

К группе лекарственных средств, расслабляющих скелетные мышцы (мышечные релаксанты, или миорелаксанты), относятся препараты, одобренные FDA для применения как при спастичности, вызванной различными неврологическими заболеваниями (баклофен, дантролен, тизанидин), так и при спазме скелетных мышц, связанном с патологией опорно-двигательного аппарата (карисопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол, орфенадрин). При болезненном мышечном спазме применяют также многие другие препараты различных групп (антидепрессанты, бензодиазепины, противоспазматические средства), которые, однако, не классифицируются как миорелаксанты или средства, одобренные FDA для применения по этому показанию.

В систематическом обзоре R. Chou, K. Peterson (2005) сравниваются эффекты 9 миорелаксантов:

- 1) баклофен (baclofenum, baclofen);
- 2) дантролен (dantrolenum, dantrolene);
- 3) карисопродол (carisoprodolum, carisoprodol);
- 4) метаксалон (metaxalonum, metaxalone);
- 5) метокарбамол (methocarbamolum, methocarbamol);
- 6) орфенадрин (orphenadrinum, orphenadrine);
- 7) тизанидин (tizanidinum, tizanidine);
- 8) хлорзоксазон (chlorzoxazolum, chlorzoxazone);
- 9) циклобензаприн (cyclobenzaprinum, cyclobenzaprine).

Согласно классификационной системе АТС вышеприведенные препараты в ос-

новном относятся к подгруппе M03B — Миорелаксанты с центральным механизмом действия (M03 — Миорелаксанты; M — Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат). Исключение составляет дантролен, который относится к подгруппе M03C — Миорелаксанты прямого действия (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Из сравниваемых в систематическом обзоре миорелаксантов в Украине зарегистрированы препараты баклофена, метаксалона, тизанидина (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора R. Chou, K. Peterson (2005) в отношении сравнительной эффективности и безопасности миорелаксантов представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2007).

Сравнительная эффективность при спастичности

Баклофен, дантролен, тизанидин эффективны при спастичности у пациентов неврологического профиля.

Тизанидин и баклофен в одинаковой степени способны снижать повышенный тонус скелетных мышц и улучшать двигательные функции.

Сравнительных данных в отношении других миорелаксантов недостаточно.

Сравнительная эффективность при мышечном спазме

У пациентов с острой болью в спине или шее циклобензаприн значительно эффективнее плацебо уменьшает выраженность боли и мышечного спазма, улучшает двигательные функции. Также существуют убедительные доказательства сопоставимой или даже большей терапевтической эффективности циклобензаприна по сравнению с диазепамом у пациентов с мышечным спазмом при патологии костно-мышечной системы.

Однако при фибромиалгии не получено четких доказательств эффективности циклобензаприна. Несмотря на то что пациенты были склонны отмечать улучшение состояния в самоотчетах, значимых эффектов лечения не выявлено в отношении таких показателей, как качество сна, выраженность боли, усталость и болезненность чувствительных точек при пальпации.

Что касается других миорелаксантов, есть лишь данные плацебо-контролируемых исследований об эффективности при спазмах скелетных мышц тизанидина, карисопродола и орфенадрина.

Сравнительная безопасность миорелаксантов

У пациентов со спастичностью переносимость миорелаксантов в целом сопоставима, хотя при применении различных препаратов могут наблюдаться более или менее характерные побочные эффекты. К примеру, при сравнении эффектов тизанидина и баклофена было установлено, что при лечении тизанидином большее

количество пациентов отмечали сухость во рту, а при применении баклофена — слабость.

В отношении пациентов с мышечным спазмом, обусловленным патологией костно-мышечной системы, недостаточное количество доказательных данных не позволяет сделать какие-либо выводы о сравнительной безопасности миорелаксантов.

Серьезные побочные реакции [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., 2002)] при применении миорелаксантов отмечаются редко. К ним относятся потенциально фатальное поражение печени при применении дантролена. С применением тизанидина связано асимптоматическое, обратимое повышение уровня аминотрансфераз. При применении тизанидина и хлорзоксазона зарегистрированы редкие случаи серьезной гепатотоксичности. В отношении риска злоупотребления или возникновения зависимости при применении миорелаксантов сравнительные данные отсутствуют. Вместе с тем описано много случаев возникновения таких побочных эффектов, в основном при применении карисопродола, который метаболизируется с образованием мепробамата — подлежащего контролю психоактивного вещества.

Влияние различных факторов на эффективность и безопасность

Данные в отношении безопасности и эффективности миорелаксантов в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности пациентов практически отсутствуют.

Сравнение новых антигистаминных препаратов

Гистамин играет важную роль в патогенезе аллергических заболеваний, в частности таких, как аллергический ринит (сезонный и круглогодичный) и крапивница. Применение пероральных антигистаминных препаратов, как правило, позволяет облегчить симптомы этих заболеваний (чиханье, зуд, ринорея, зудящие высыпания на коже). Новые антигистаминные препараты, в отличие от своих предшественников, обладают менее выраженным седативным эффектом (Dean L., 2011b).

В систематическом обзоре S. Carson и соавторов (2010) сравниваются эффекты 7 новых антигистаминных препаратов:

- 1) азеластин (azelastinum, azelastine);
- 2) дезлоратадин (desloratadinum, desloratadine);

- 3) левоцетиризин (levocetirizinum, levocetirizine);
- 4) лоратадин (loratadinum, loratadine);
- 5) олопатадин (olopatadinum, olopatadine);
- 6) фексофенадин (fexofenadinum, fexofenadine);
- 7) цетиризин (cetirizinum, cetirizine).

Анализируются 5 препаратов для приема внутрь (таблетки, сироп, капсулы, жевательные таблетки, суспензия) — дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин и цетиризин, а также 2 препарата в форме назального спрея — азеластин и олопатадин.

Согласно АТС-классификации вышеприведенные новые антигистаминные препараты для приема внутрь относятся к группе R06A — Антигистаминные средства для системного применения (R — Средства, действующие на респираторную систему) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

В Украине зарегистрированы все сравниваемые в систематическом обзоре пероральные антигистаминные средства: цетиризин (R06A E07; R06A E — Производные пиперазина), левоцетиризин (R06A E09), лоратадин (R06A X13; R06A X — Прочие антигистаминные препараты для системного применения), фексофенадин (R06A X26), дезлоратадин (R06A X27) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Из сравниваемых в систематическом обзоре антигистаминных препаратов в форме назального спрея в Украине зарегистрирован азеластин (R01A C03; R01A C — Противоаллергические средства, за исключением кортикостероидов; R01A — Противоотечные и другие препараты для местного применения при заболеваниях полости носа; R01 — Средства, действующие на респираторную систему) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора S. Carson и соавторов (2010) в отношении сравнительной эффективности и безопасности новых антигистаминных препаратов приведены ниже в реферативном представлении L. Dean (2011b).

Сравнительная эффективность новых антигистаминных препаратов

При аллергическом рините

В результате прямых сравнений не выявлено значимых различий в эффективности новых антигистаминных препаратов у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом. В двух исследованиях установлена более высокая эффективность азеластина в форме назального спрея по сравнению с цетиризином для приема внутрь в отношении симптомов заболевания и качества жизни. Еще в одном исследовании продемонстрировано

более высокое качество жизни при лечении фексофенадином по сравнению с лоратадином.

В отношении симптомов круглогодичного аллергического ринита значимых различий между левоцетиризином и лоратадином или дезлоратадином не выявлено.

При крапивнице

При хронической идиопатической крапивнице (характеризуется наличием симптомов крапивницы ≥ 6 нед и невозможностью установить триггерный фактор) установлена более высокая эффективность левоцетиризина по сравнению с дезлоратадином в отношении симптомов заболевания (в двух исследованиях), а также более высокая эффективность лоратадина по сравнению с цетиризином (в одном исследовании). Различий в отношении качества жизни в этих исследованиях не выявлено.

У детей

Прямых сравнений новых антигистаминных препаратов у детей с сезонным аллергическим ринитом или крапивницей не проводили.

При круглогодичном аллергическом рините продемонстрирована более высокая эффективность цетиризина по сравнению с лоратадином у детей в возрасте 2–6 лет (в одном исследовании) и по сравнению с левоцетиризином у детей в возрасте 6–12 лет (также в одном исследовании).

Сравнительная безопасность новых антигистаминных препаратов

Сонливость и головная боль — наиболее частые побочные эффекты антигистаминных препаратов.

Антигистаминные средства I поколения (дифенгидрамин, хлорфенамин) обладают более выраженным седативным эффектом по сравнению с новыми (II поколения) антигистаминными препаратами. Среди новых антигистаминных препаратов цетиризин и левоцетиризин проявляют более выраженное седативное действие по сравнению с лоратадином, дезлоратадином и, возможно, фексофенадином.

Частота возникновения головной боли была сопоставимой у пациентов, принимавших цетиризин, лоратадин или фексофенадин.

Ранее два антигистаминных препарата II поколения (терфенадин и астемизол) были отозваны с фармацевтического рынка США из-за способности вызывать характерные нарушения на электрокардиограмме (удлинение интервала Q–T) и тем самым повышать риск возникновения аритмии. В одном исследовании с применением ряда новых антигистаминных препаратов выявлено повышение риска возникновения аритмии сердца при применении цетиризина по сравнению с отсутствием лечения.

Доказательные данные в отношении безопасности применения новых антигистаминных препаратов у детей ограничены. Однако в целом эти средства характеризуются у детей хорошей переносимостью

и низкой частотой отмены приема в связи с развитием побочных явлений.

Влияние возраста, пола, других факторов на эффективность и безопасность новых антигистаминных препаратов

Недостаточное количество доказательных данных не позволяет оценить влияние возраста, пола, этнической принадлежности пациентов на безопасность и эффективность новых антигистаминных препаратов.

Существуют убедительные доказательства одинаковой переносимости новых антигистаминных препаратов взрослыми пациентами с аллергическим ринитом вне зависимости от наличия сопутствующих бронхиальной астмы или атопического дерматита.

Сравнение интраназальных кортикостероидов

Чиханье, ринорея с водянистым секретом, зуд в области неба — характерные симптомы аллергического ринита. Различают две основные формы этого заболевания. Сезонный аллергический ринит (сенная лихорадка) возникает в определенное время года, его триггерами, как правило, является пыльца цветущих растений. Симптомы круглогодичного аллергического ринита могут наблюдаться на протяжении всего года, а его триггеры более многочисленны и включают пыльцу, перхоть (эпидермис) животных, клещи домашней пыли. Менее частой причиной ринита являются неаллергические факторы, такие как инфекции или лекарственные средства.

Лечение аллергического ринита включает избегание по возможности контакта с триггерами (аллергенами), а также применение лекарственных средств. Последние доступны как в виде безрецептурных препаратов (например антигистаминные средства и деконгестанты), так и лекарственных средств, требующих врачебного назначения (кортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, модификаторы лейкотриена, анти-IgE-моноклональные антитела).

Наиболее часто для купирования симптомов ринита как аллергической, так и неаллергической этиологии используют кортикостероиды для интраназального применения, выпускаемые в форме назального спрея (интраназальные кортикостероиды).

В систематическом обзоре D. Selover и соавторов (2008) сравниваются эффекты 8 кортикостероидных назальных спреев:

- 1) беклометазон (beclometasonum, beclometasone);
- 2) будезонид (budesonidum, budesonide);
- 3) мометазон (mometasonum, mometasone) [в обзоре рассматривается мометазона фураат];
- 4) триамцинолон (triamcinolonum, triamcinolone);
- 5) флунизолид (flunisolidum, flunisolide);

6, 7) флутиказон (fluticasone, fluticasone) [в обзоре рассматриваются флутиказона пропионат (6) и флутиказона фураат (7)];

8) циклезонид (ciclesonidum, ciclesonide).

Согласно классификационной системе АТС вышеприведенные интраназальные кортикостероиды в основном относятся к группе R01A D — Кортикостероиды (R01A — Противоотечные и другие препараты для местного применения при заболеваниях полости носа; R01 — Средства, действующие на респираторную систему). Исключение составляет циклезонид (код препарата R03B A08; R03B A — Глюкокортикоиды; R03B — Прочие противоастматические средства, применяемые ингаляционно; R03 — Средства, применяемые при obstructивных заболеваниях дыхательных путей; R — Средства, действующие на респираторную систему) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Из сравнимых в систематическом обзоре кортикостероидов в форме назального спрея в Украине зарегистрированы препараты беклометазона и будезонида, мометазона (фууроата) и флутиказона (пропионата и фууроата) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора D. Selover и соавторов (2008) в отношении сравнительной эффективности и безопасности кортикостероидов для интраназального применения приведены ниже в реферативном представлении L. Dean (2010b).

Сравнительная эффективность интраназальных кортикостероидов

У взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом беклометазон облегчает симптомы заболевания в такой же степени, как будезонид, флунизолон, флутиказон, мометазон и триамцинолон. Применение мометазона с профилактической целью более эффективно по сравнению с беклометазоном в облегчении симптомов сезонного аллергического ринита до и во время пика их манифестации, однако сопровождалось более высокой частотой возникновения головной боли.

Очень незначительные различия выявлены в эффективности беклометазона, будезонида, флутиказона и мометазона для облегчения симптомов круглогодичного аллергического ринита у взрослых пациентов.

В отношении детей существует ограниченное количество доказательств того, что беклометазон, флутиказон и мометазон в одинаковой степени облегчают симптомы как сезонного, так и круглогодичного аллергического ринита.

Доказательных данных в отношении детей и взрослых с неаллергическим ринитом недостаточно.

Сравнительная безопасность интраназальных кортикостероидов У взрослых

Частыми побочными эффектами применения этих препаратов являются раздражение слизистой оболочки полости носа и носовые кровотечения. В целом, частота возникновения этих побочных эффектов была сопоставимой при применении различных кортикостероидов в сопоставимых дозах у взрослых пациентов с аллергическим ринитом.

Доказательных данных в отношении более серьезных побочных эффектов, включая катаракту, недостаточно. В одном плацебо-контролируемом исследовании показано, что применение беклометазона не сопровождается повышением риска развития катаракты.

У детей

У детей с аллергическим ринитом серьезные побочные эффекты применения интраназальных кортикостероидов включают задержку роста и помутнение хрусталика как разновидность катаракты.

Согласно результатам плацебо-контролируемых исследований, после применения флутиказона, мометазона и будезонида на протяжении 12 мес задержки роста у детей не отмечалось. Данные в отношении беклометазона не однозначные. Так, в одном плацебо-контролируемом исследовании выявлено замедление роста у детей после применения беклометазона на протяжении 12 мес. В другом небольшом исследовании рост детей спустя 3 года соответствовал ожидаемому.

В одном небольшом исследовании выявлена связь между применением будезонида и развитием помутнения хрусталика. Этот побочный эффект был проходящим, его клиническое значение неизвестно.

Влияние различных факторов на безопасность и эффективность интраназальных кортикостероидов

Оценить влияние таких факторов, как возраст, пол, этническая принадлежность пациентов или наличие сопутствующей патологии, в частности бронхиальной астмы, на эффективность и безопасность интраназальных кортикостероидов в настоящее время не представляется возможным из-за недостаточного количества доказательных данных.

Список использованной литературы

Ефимцева Т.К., Спасокукоцкий А.Л., Миронова О.В. (ред.-сост.) (2002) Надлежащая клиническая практика. Глоссарий. Укр. мед. часопис, 2(28): 129–160 (http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/28/pdf/794_rus.pdf).

Компендиум 2011 — лекарственные препараты (2011) В.Н. Коваленко, А.П. Викторова (ред.), МОРИОН, Киев, 2320 с. (<http://compendium.com.ua>).

Спасокукоцкий 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/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf).

Carson S., Lee N., Thakurta S. (2010) Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50558>).

Carson S., McDonagh M.S., Thakurta S. et al. (2008) Drug Class Review: Newer Drugs for Insomnia: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47207>).

Chou R., Peterson K. (2005) Drug Class Review: Skeletal Muscle Relaxants: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10690>).

Dean L. (2007) Comparing Muscle Relaxants. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45575>).

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

Dean L. (2010a) Comparing Antiepileptics for Bipolar Disorder, Migraines, Fibromyalgia, and Chronic Pain. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information/NCBI (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51072>).

Dean L. (2010b) Comparing Inhaled Nasal Corticosteroids. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51073>).

Dean L. (2010c) Comparing Newer Drugs for Insomnia. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information/NCBI (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45586>).

Dean L. (2010d) Comparing Triptans. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information/NCBI (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45578>).

Dean L. (2011a) Comparing Fibromyalgia Drugs. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information/NCBI (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55887>).

Dean L. (2011b) Comparing New Antihistamines. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45583>).

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

Helfand M., Peterson K. (2009) Drug Class Review: Triptans: Final Report Update 4 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47287>).

McDonagh M., Peterson K., Lee N. et al. (2008) Drug Class Review: Antiepileptic Drugs for Indications Other Than Epilepsy: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10371>).

Selover D., Dana T., Smith C. et al. (2008) Drug Class Review: Nasal Corticosteroids: Final Report Update 1 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47237>).

Smith B., Peterson K., Fu R. et al. (2011) Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55552>).