

# Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть II

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

## Предисловие

Продолжаем знакомить читателей с данными кратких рефератов, составленных L. Dean (2008–) для проекта «Клинические вопросы и ответы» Национальной медицинской библиотеки США (PubMed Clinical Q&A) по результатам систематических обзоров<sup>1</sup> 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).

В нашей первой работе (Юрьев К.Л., 2012) представлены общие сведения о проекте DERP и доказательные данные о сравнительной эффективности и безопасности новейших снотворных препаратов (1), триптанов (2), противосудорожных средств при применении по отличиям от эпилепсии показанием (3), препаратов различных фармакотерапевтических групп при фибромиалгии (4), миорелаксантов (5), новых антигистаминных препаратов (6), интраназальных кортикостероидов (7).

Во II части цикла публикаций приводятся актуальные сравнительные результаты систематических обзоров проекта DERP по следующим группам лекарственных средств: 1) новые (второго поколения) антидепрессанты; 2) противорвотные и устраняющие тошноту средства (антиэметики); 3) препараты, применяемые при болезни Альцгеймера; 4) нестероидные противовоспалительные препараты; 5) антихолинэргические препараты при синдроме гиперреактивного мочевого пузыря; 6) препараты для длительного контроля бронхиальной астмы; 7) топические ингибиторы кальциневрина при атопическом дерматите.

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.

Представлена также информация о том, какие из сравниваемых в систематических обзорах препаратов зарегистрированы в Украине.

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

## Сравнение новых (второго поколения) антидепрессантов

Депрессивные расстройства — широко распространенная патология. Важной составляющей ведения пациентов с депрессией является фармакотерапия. Новые, второго поколения, антидепрессанты лишены многих недостатков своих предшественников. Их также применяют при других расстройствах настроения, включая тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство и паническое расстройство.

Точные механизмы действия антидепрессантов не установлены. Их эффекты связывают со способностью изменять в центральной нервной системе уровень таких нейротрансмиттеров, как серотонин, норадреналин и дофамин. К примеру, самый многочисленный класс антидепрессантов второго поколения составляют ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors — SSRIs), такие как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин.

В систематическом обзоре G. Gartlehner и соавторов (2011) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 12 новых (второго поколения) антидепрессантов:

- 1) бупропион (bupropionum, bupropion);
- 2) венлафаксин (venlafaxinum, venlafaxine);

3) десвенлафаксин (desvenlafaxinum, desvenlafaxine);

4) дулоксетин (duloxetine, duloxetine);

5) миртазапин (mirtazapinum, mirtazapine);

6) нефазодон (nefazodonum, nefazodone);

7) пароксетин (paroxetine, paroxetine);

8) сертралин (sertralinum, sertraline);

9) флувоксамин (fluvoxaminum, fluvoxamine);

10) флуоксетин (fluoxetine, fluoxetine);

11) циталопрам (citalopramum, citalopram);

12) эсциталопрам (escitalopramum, escitalopram).

Согласно унифицированной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — вышеприведенные антидепрессанты относятся к группе N06A — Антидепрессанты (N06 — Психоаналептики; N — Средства, действующие на нервную систему). Из них пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам и эсциталопрам относятся к подгруппе N06A B — Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина. Тогда как бупропион, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, миртазапин и нефазодон относятся к подгруппе N06A X — Прочие антидепрессанты (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Из сравниваемых в систематическом обзоре новых антидепрессантов в Украине зарегистрированы все селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина, а из подгруппы N06A X (Прочие антидепрессанты) — венлафаксин, дулоксетин и миртазапин (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

В соответствии с механизмом действия венлафаксин относят к ингибиторам обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина (Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor — SNRI), дулоксетин — к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина (Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor — SSNRI) (Gartlehner G.

<sup>1</sup>Систематический обзор — systematic review (systematic overview) — обзор, в котором четко сформулирован вопрос, для составления 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 (Спасокуцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

et al., 2011). Миртазапин же классифицируют как норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant — NaSSA) (de Boer T., 1995). Препарат блокирует центральные пресинаптические  $\alpha_2$ -рецепторы, а также усиливает нервную передачу в серотонинергических синапсах только через 5-HT<sub>1</sub>-рецепторы, поскольку 5-HT<sub>2</sub>- и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы блокируются (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Основные результаты систематического обзора G. Gartlehner и соавторов (2011) в отношении сравнительной эффективности и безопасности антидепрессантов второго поколения представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2011a).

### Сравнительная эффективность при депрессии

В целом все антидепрессанты второго поколения одинаково эффективны при тяжелом депрессивном расстройстве у взрослых. Установленные различия в эффективности невелики и представляются клинически незначимыми.

В отношении сравнительной эффективности новых антидепрессантов при тяжелом депрессивном расстройстве у детей существуют доказательства слабой силы. Только в отношении флуоксетина и эсциталопрама установлены некоторые преимущества по сравнению с плацебо, которые перевешивали риски неблагоприятных исходов, в частности — возникновение суицидальных мыслей.

Также существуют ограниченные данные в отношении сравнительной эффективности новых антидепрессантов при других депрессивных расстройствах — дистимии, субсиндромальной депрессии и сезонного аффективного расстройства.

### Сравнительная эффективность при тревожных расстройствах

В отношении сравнительной эффективности новых антидепрессантов при тревожных расстройствах у взрослых лишь в нескольких испытаниях получены сильные доказательства, в основном же существуют доказательства слабой силы. В целом не выявлено значимых различий в эффективности следующих препаратов:

- при генерализованном тревожном расстройстве — флуоксетина по сравнению с сертралином и пароксетина по сравнению с эсциталопрамом или венлафаксином;
- при обсессивно-компульсивном расстройстве — пароксетина по сравнению с эсциталопрамом, сертралином или венлафаксином, а также венлафаксина по сравнению с дулоксетином или эсциталопрамом;
- при паническом расстройстве — сертралина по сравнению с циталопрамом, нефазодоном или венлафаксином;
- при посттравматическом стрессовом расстройстве — сертралина по сравнению с циталопрамом, нефазодоном или венлафаксином;

- при социальной фобии — пароксетина по сравнению с эсциталопрамом или венлафаксином замедленного высвобождения.

### Сравнительная безопасность

Частота возникновения побочных явлений при применении новых антидепрессантов в целом сопоставима. Однако некоторые побочные явления чаще регистрируются при применении определенных препаратов:

- увеличение массы тела — при применении миртазапина;
- тошнота и рвота — при применении венлафаксина (по сравнению с другими селективными ингибиторами обратного нейронального захвата серотонина);
- диарея — при применении сертралина;
- сексуальная дисфункция — при применении пароксетина (частота этого побочного явления минимальна при применении бупропиона).

Что касается серьезных побочных явлений<sup>2</sup>, то убедительные доказательства свидетельствуют об отсутствии различий в отношении риска внезапной сердечной смерти при применении циталопрама, флуоксетина и венлафаксина. В отношении других серьезных побочных явлений, таких как суицид и судорожный припадок, сравнительных данных недостаточно.

### Влияние различных факторов на безопасность и эффективность

Убедительные доказательства свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности и переносимости новых антидепрессантов у пациентов в возрасте старше 60 лет.

За рядом исключений, в целом эффекты новых антидепрессантов у мужчин и женщин не отличаются.

Недостаточное количество доказательств не позволяет оценить влияние на безопасность и эффективность новых антидепрессантов других факторов, таких как коморбидная патология и этническая принадлежность пациентов.

### Сравнение новых антиэметиков

Тошнота и рвота часто отмечаются в период беременности, после хирургических вмешательств, а также при химиотерапии и лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований. Устраняющие тошноту и рвоту препараты (антиэметики) действуют как блокаторы определенных рецепторов головного мозга. Антиэметики первого поколения являются в основном антагонистами гистаминовых, ацетилхолиновых или допаминовых рецепторов.

<sup>2</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., 2002).

Большинство же новых препаратов этой группы (гранисетрон, доласетрон, ондансетрон и палонсетрон) относятся к антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (серотонина). Исключение составляет апрепитант, являющийся селективным высокоаффинным антагонистом рецепторов к веществу Р — рецепторов нейрокина-1, или NK1-рецепторов.

Сравнение эффективности новых антиэметиков, как правило, основывается на использовании такой оценки исходов клинических испытаний с их применением как полный ответ на лечение, который определяется как отсутствие рвоты и необходимости в дополнительном введении других противорвотных средств.

В систематическом обзоре K. Peterson и соавторов (2009) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 5 антиэметиков:

- 1) апрепитант (aprepitantum, aprepitant) и фозапрепитант (англ.: fosaprepitant; предшественник апрепитанта, инъекционная форма апрепитанта для внутривенного введения);
- 2) гранисетрон (granisetronum, granisetron);
- 3) доласетрон (dolasetronum, dolasetron);
- 4) ондансетрон (ondansetronum, ondansetron);
- 5) палонсетрон (palonosetronum, palonosetron).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные антиэметики в основном относятся к подгруппе A04A A — Антагонисты серотониновых (5-HT<sub>3</sub>)-рецепторов (A04A/A04 — Противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту; A — Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм). Исключение составляет апрепитант, который относится к подгруппе A04A D — Прочие противорвотные средства (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Из сравниваемых в систематическом обзоре антиэметиков в Украине зарегистрированы препараты апрепитанта, гранисетрона, ондансетрона (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора K. Peterson и соавторов (2009) в отношении сравнительной эффективности и безопасности противорвотных средств и препаратов, устраняющих тошноту, представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2010b).

### Сравнительная эффективность у взрослых

У одинакового количества пациентов наблюдали полный ответ на лечение ондансетроном, доласетроном и гранисетроном в течение первых 24 ч после химиотерапии (рвота средней тяжести и тяжелая) или хирургического вмешательства (например удаление желчного пузыря). Меньшее количество данных существует в отношении сравнительной эффективности через 24 ч. Тем не менее и в этот период значимых различий между вышеперечисленными препаратами не выявлено.

В отношении апрепитанта/фозапрепитанта и палонсетрона у взрослых пациентов, получающих химиотерапию, установлено следующее:

- в течение 5 дней частота полного ответа на лечение апрепитантом была выше по сравнению с ондансетроном;
- частота полного ответа на лечение фозапрепитантом была ниже по сравнению с ондансетроном в острый период, но выше — со 2-го по 5-й день;
- частота полного ответа на лечение при применении палонсетрона была сопоставима с таковыми доласетрона и ондансетрона как в острый, так и в отсроченный период.

Доказательных данных в отношении сравнительной эффективности новых антиэметиков при лучевой терапии или беременности недостаточно.

### Сравнительная эффективность у детей

Не выявлено значимых различий при применении гранисетрона или ондансетрона для устранения тошноты и рвоты при проведении химиотерапии у детей. Не выявлено значимых различий и при применении доласетрона или ондансетрона для устранения тошноты и рвоты после хирургических вмешательств.

Доказательные данные в отношении палонсетрона и апрепитанта отсутствуют.

### Сравнительная безопасность

В целом значимых различий по частоте возникновения побочных явлений при применении рассматриваемых антиэметиков не выявлено. Однако большинство доказательств по этому вопросу имеет отношение ко взрослым пациентам, получавшим химиотерапию, или после хирургического вмешательства.

В трех испытаниях с участием взрослых пациентов, получавших химиотерапию, при применении ондансетрона частота головокружения и расстройств зрения была выше по сравнению с доласетроном и гранисетроном. В одном исследовании установлена связь между применением доласетрона и более частыми запором и диареей по сравнению с ондансетроном.

### Влияние различных факторов на эффективность и безопасность

Значимых различий при применении доласетрона, гранисетрона и ондансетрона у взрослых пациентов разного возраста, пола или расы не выявлено. Данных в отношении апрепитанта и палонсетрона недостаточно.

### Сравнение препаратов, применяемых при болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера — наиболее частая причина деменции. В 2000 г. в США зарегистрировано 4,5 млн пациентов с болезнью Альцгеймера. Это медленно прогрессирующее заболевание характеризуется отсутствием явных симптомов в дебюте. В дальнейшем у пациентов развиваются когнитивные нарушения, в частности трудности в освоении новой информации,

а также расстройства поведения, настроения и личности.

Одной из составляющих при ведении пациентов с болезнью Альцгеймера является лекарственная терапия. С целью замедлить прогрессирование симптомов заболевания в настоящее время широко применяют такие лекарственные средства, как ингибиторы холинэстеразы (например донепезил) и антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов (мемантин).

В систематическом обзоре R.A. Hansen и соавторов (2006) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 5 лекарственных средств, применяемых при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера:

- 1) галантамин (galantaminum, galantamine);
- 2) донепезил (donepezilum, donepezil);
- 3) мемантин (memantinum, memantine);
- 4) ривастигмин (rivastigminum, rivastigmine);
- 5) такрин (tacrinum, tacrine).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные препараты в основном относятся к подгруппе N06D A — Ингибиторы холинэстеразы (N06D — Средства, применяемые при деменции; N06 — Психоаналептики; N — Средства, действующие на нервную систему). Исключение составляет мемантин, который относится к подгруппе N06D X — Прочие средства, применяемые при деменции (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Из сравниваемых в систематическом обзоре средств, применяемых при деменции, в Украине зарегистрированы препараты галантамина, донепезила, мемантина и ривастигмина (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора R.A. Hansen и соавторов (2006) в отношении сравнительной эффективности и безопасности препаратов, применяемых при болезни Альцгеймера, представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2008).

### Сравнительная эффективность в отношении симптомов

Существуют достаточно убедительные доказательства, свидетельствующие об умеренной эффективности донепезила, галантамина, ривастигмина, такрина и мемантина в стабилизации симптомов заболевания, уменьшении расстройств поведения и улучшении функционального статуса пациентов с болезнью Альцгеймера. При применении этих препаратов показатель NNT<sup>3</sup> составляет 12 и 10 — соответственно в отношении общего ответа на лечение и улучшения когнитивной функции.

В отношении сравнительной эффективности препаратов данных недостаточно

<sup>3</sup>NNT (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 больного.

но. При сравнении донепезила и галантамина получены неоднозначные результаты, а различия донепезила и ривастигмина были минимальными.

### Сравнительная эффективность в отношении скорости наступления эффекта

Сравнить скорость наступления эффекта анализируемых препаратов в настоящее время не представляется возможным из-за недостаточного количества данных — в большинстве исследований анализируются отдаленные исходы лечения.

### Сравнительная безопасность

При сравнении донепезила с галантамином и ривастигмином у пациентов с болезнью Альцгеймера не выявлено различий в отношении частоты возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий и побочных явлений в целом. Результаты непрямых сравнительных исследований свидетельствуют о более высоком риске поражения печени при применении такрина и об отсутствии гепатотоксического эффекта у донепезила, галантамина, ривастигмина и мемантина.

Переносимость рассматриваемых препаратов может различаться. К примеру, побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта чаще отмечались при применении ривастигмина.

### Влияние различных факторов на эффективность и безопасность

В целом доказательств по этому вопросу недостаточно. Согласно результатам непрямых сравнительных исследований, возраст, пол и этническая принадлежность пациентов не оказывают влияния на безопасность и эффективность донепезила. Ограниченные доказательства свидетельствуют о возможном преимуществе применения ривастигмина у лиц в возрасте старше 75 лет.

У пациентов с болезнью Альцгеймера в сочетании с сосудистой деменцией продемонстрирована эффективность донепезила, галантамина, ривастигмина и мемантина.

### Сравнение нестероидных противовоспалительных препаратов

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и ибупрофен относятся к классу лекарственных средств, известному как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эти препараты оказывают обезболивающее действие, блокируя продукцию медиаторов боли (Dean L., 2011c), в частности простагландинов.

Так, периферический анальгезирующий эффект АСК позволяет объяснить участие простагландина E в сенситизации и возбуждении болевых рецепторов (ноцицепторов). Установлено, что АСК тормозит синтез простагландина E. В ее присутствии концентрация этого локального гормона резко снижается, а следовательно, снижается сенситизирующий эффект гормона на ноцицепторы (Лиманский Ю.П., 1986).

На одном из этапов в этот процесс вовлекается циклооксигеназа (ЦОГ), или простагландинсинтетаза — ключевой фермент синтеза простагландинов, а именно ее изофермент (изоформа) ЦОГ-2. Блокируя ЦОГ-2, НПВП уменьшают выраженность болевых ощущений в суставах, мышцах и других мягких тканях (Dean L., 2011c).

Другой изофермент — ЦОГ-1 — участвует в механизмах защиты слизистой оболочки желудка. Большинство НПВП, помимо ЦОГ-2, также блокируют ЦОГ-1, тем самым повышая риск возникновения язвенных поражений желудка и желудочно-кишечных кровотечений. Для предупреждения развития этих побочных эффектов разработаны препараты, селективно блокирующие ЦОГ-2. Однако оказалось, что некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2, равно как и некоторые неселективные НПВП, повышают риск развития инфаркта миокарда (Dean L., 2011c).

В систематическом обзоре К. Peterson и соавторов (2010) анализируются эффективность и безопасность 28 НПВП — 25 препаратов для приема внутрь и 3 препаратов для топического (наружного) применения:

1–5) диклофенак\* (diclofenacum, diclofenac) [В обзоре рассматриваются два препарата диклофенака для приема внутрь — диклофенак калия (1) и диклофенак натрия (2), а также три препарата для топического применения — диклофенак дизтиламина (3), диклофенак натрия (4) и диклофенак эполамин (5). Здесь и далее в реферате знаком \* отмечены препараты, зарегистрированные в настоящее время в Украине (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»);

6) дифлунисал\* (diflunisalium, diflunisal);  
7) ибупрофен\* (ibuprofenum, ibuprofen);  
8) индометацин\* (indometacinum, indometacin);

9–10) кетопрофен\* (ketoprofenum, ketoprofen) [в обзоре рассматривается также кетопрофен SR (Sustained Release) — с замедленным высвобождением];

11) кеторолак\* (ketorolacum, ketorolac);  
12) меклофенамовая кислота (acidum meclofenamicum, meclofenamic acid);

13) мелоксикам\* (meloxicamum, meloxicam);

14) меклофенамовая кислота\* (acidum mephenamicum, mephenamic acid);

15) набуметон\* (nabumetonum, nabumetone);

16–18) напроксен\* (naproxenum, naproxen) [в обзоре рассматриваются также напроксен SR и напроксен натрия];

19) оксапрозин (oxaprozinum, oxaprozin);  
20) пироксикам\* (piroxicamum, piroxicam);

21) сулиндак (sulindacum, sulindac);  
22) теноксикам\* (tenoxicamum, tenoxicam);

23) тиaproфеновая кислота (acidum tiaprofenicum, tiaprofenic acid);

24) тольметин (tolmetinum, tolmetin);

25) фенпрофен (fenoprofenum, fenoprofen);

26) флурбипрофен\* (flurbiprofenum, flurbiprofen);

27) целекоксиб\* (celecoxibum, celecoxib);

28) этодолак\* (etodolacum, etodolac).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные НПВП в основном относятся к подгруппе M01 — «Противовоспалительные и противоревматические средства» группы M — «Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат». Исключение составляет дифлунисал, который относится к подгруппе N02 — «Анальгетики» группы N — «Средства, действующие на нервную систему» (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Основные результаты систематического обзора К. Peterson и соавторов (2010) в отношении сравнительной эффективности и безопасности НПВП представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2011c).

### Сравнение анальгезирующей эффективности НПВП

У взрослых лиц с хроническим болевым синдромом на фоне остеоартрита (остеоартроза), ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, а также с хронической болью в мягких тканях и спине все НПВП обладают одинаковой анальгезирующей эффективностью при краткосрочном (<6 мес) применении. Не выявлено различий в эффективности среди пероральных НПВП, среди топических НПВП, а также между пероральными и топическими НПВП.

При остеоартрозе одного коленного сустава краткосрочные эффекты диклофенака для топического применения (1,5% раствор) и для приема внутрь были сходными в отношении уменьшения выраженности боли и улучшения функции.

Диклофенак для топического применения обладает преимуществом по сравнению с неселективными НПВП в плане гастропротекции, однако характеризуется частым возникновением такого побочного эффекта, как сухость кожи в месте применения 1,5% раствора препарата.

Что касается препаратов диклофенака для топического применения, то ограниченное количество доказательств свидетельствует об одинаковой анальгезирующей эффективности 1,5% раствора и 1% геля, но о более высокой по сравнению с плацебо частоте возникновения побочных реакций на коже в месте применения раствора, нежели геля.

### Сравнение желудочно-кишечной безопасности НПВП

И при краткосрочном, и при продолжительном применении все неселективные НПВП в одинаковой степени повышают риск возникновения побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта, таких как желудочно-кишечные кровотечения и язвы.

Целекоксиб характеризуется желудочно-кишечной безопасностью при краткосрочном применении, данных о долго-

срочных (>6 мес) эффектах препарата недостаточно.

Из частично селективных НПВП только набуметон характеризуется желудочно-кишечной безопасностью при краткосрочном применении по сравнению с неселективными НПВП. При длительном применении не выявлено преимуществ какого-либо частично селективного НПВП по сравнению с неселективными НПВП.

Для предотвращения серьезных осложнений язвенных поражений пищеварительного тракта, таких как желудочно-кишечные кровотечения, в краткосрочных исследованиях показано преимущество применения неселективных НПВП в сочетании с противоязвенным препаратом мизопростол или применения целекоксиба по сравнению с монотерапией неселективными НПВП. В то же время в отношении профилактики менее тяжелых язвенных поражений, выявляемых лишь при эндоскопии, эффекты различных НПВП при сочетанном применении с противоязвенными препаратами, такими как ингибиторы протонного насоса или мизопростол, не отличались.

Согласно результатам последних исследований, у пациентов, недавно перенесших желудочно-кишечное кровотечение из язвы, комбинация целекоксиб + ингибитор протонного насоса эзомепразол эффективнее монотерапии целекоксибом для профилактики повторного кровотечения.

### Сравнение кардиоваскулярной безопасности НПВП

#### Неселективные НПВП

За исключением напроксена, риск возникновения инфаркта миокарда при применении неселективных НПВП повышается; наибольшее количество такого рода данных получено в отношении приема ибупрофена в высокой дозе и диклофенака. Напроксен представляется нейтральным в отношении риска возникновения кардиоваскулярных событий.

#### Селективные НПВП

При применении целекоксиба значимого повышения риска возникновения инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с неселективными НПВП не выявлено. Большинство доказательств получено в краткосрочных исследованиях.

#### Частично селективные НПВП

Риск возникновения инфаркта миокарда при применении мелоксикама не повышался по сравнению с отсутствием лечения (спустя 2 года) или применением диклофенака (продолжительность не указана). Однако в целом доказательств по этому вопросу недостаточно.

### Влияние возраста и других факторов на безопасность и эффективность НПВП

Согласно ограниченным доказательствам, у пациентов пожилого возраста риск возникновения серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек может быть ниже при применении целекоксиба по сравнению с диклофенаком или ибупрофеном.

У пациентов, принимавших АСК в низкой дозе, риск возникновения язвенных поражений по данным эндоскопии не изменялся после добавления неселективных НПВП или целекоксиба, применяемых в сочетании с ингибитором протонного насоса или без такового.

Представляется, что у пациентов, принимающих АСК для снижения риска возникновения кардиальных событий, дополнительное применение НПВП не влияет на кардиопротекторный эффект АСК. Однако, согласно данным одного обсервационного исследования, у пациентов с наличием сердечно-сосудистого заболевания применение ибупрофена снижало кардиопротекторный эффект АСК.

### Сравнение антихолинергических препаратов при синдроме гиперактивного мочевого пузыря

При нормальном функционировании мочевого пузыря мышцы его стенки находятся в расслабленном состоянии, позволяя мочевому пузырю растягиваться и накапливать мочу. При мочеиспускании мышцы стенки мочевого пузыря сокращаются, а сфинктеры мочевого пузыря расслабляются.

При синдроме гиперактивного мочевого пузыря пациенты испытывают внезапные и неуправляемые — ургентные (императивные) — позывы к мочеиспусканию. Если такой позыв не удается подавить, происходит непроизвольное выделение мочи — ургентное (императивное) недержание мочи. Сомптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря также включает учащенное мочеиспускание днем (поллакиурия) и ночью (никтурия).

Часто причиной развития синдрома гиперактивного мочевого пузыря является избыточная активность детрузора — мышечной оболочки органа. Поэтому лечение пациентов с этим синдромом включает применение антихолинергических препаратов, блокирующих рецепторы в стенке мочевого пузыря, ответственные за ее сокращение. Однако использование лекарственных средств этого класса часто сопровождается возникновением характерных побочных эффектов, в частности — сухости во рту. В связи с этим лечение антихолинергическими препаратами при синдроме гиперактивного мочевого пузыря проводят лишь после применения немедикаментозных методов, например поведенческой терапии, либо в сочетании с ними.

В систематическом обзоре M.S. McDonagh и соавторов (2009) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 8 антихолинергических препаратов при синдроме гиперактивного мочевого пузыря:

1) бутилскополамин (butylscopolamine) [другие, часто используемые, названия препарата — гиосцина бутилбромид, скополамина бутилбромид, скополамин (англ.: scopolamine (hyoscine) butylbromide)];

2) гиосциамин (hyoscyaminum, hyoscyamine);

3) дарифенацин (darifenacinum, darifenacin);

4) оксибутинин (oxybutyninum, oxybutynin);

5) солифенацин (solifenacinum, solifenacin);

6) тольтеродин (tolterodinum, tolterodine);

7) тропий (trospium), или тропсия хлорид (trospii chloridum, trospium chloride);

8) флавоксат (flavoxatum, flavoxate).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные антихолинергические препараты в основном относятся к подгруппе G04B D — Средства для лечения частых позывов к мочеиспусканию и недержания мочи (G04B — Прочие средства, применяемые в урологии, включая спазмолитики; G — Средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны; G04 — Средства, применяемые в урологии). Исключение составляют гиосциамин и бутилскополамин, которые относятся к подгруппе A03B — Простые препараты красавки (белладонны) и ее производных (A03 — Средства, применяемые при функциональных желудочно-кишечных расстройствах; A — Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Из сравниваемых в систематическом обзоре антихолинергических лекарственных средств, применяемых при синдроме гиперактивного мочевого пузыря, в Украине зарегистрированы препараты бутилскополамина, оксибутинина, солифенацина, тольтеродина, тропсия (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора M.S. McDonagh и соавторов (2009) в отношении сравнительной эффективности и безопасности антихолинергических препаратов при синдроме гиперактивного мочевого пузыря представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2010a).

### Сравнительная эффективность антихолинергических препаратов

Оксибутинин, тольтеродин и тропий доступны в лекарственных формах с немедленным и замедленным высвобождением действующего вещества (далее — немедленного/замедленного высвобождения). Эффективность этих препаратов в форме немедленного высвобождения одинаковая. В отношении лекарственных форм замедленного высвобождения существует меньшее количество доказательств. Представляется, что эффективность этих препаратов в форме замедленного высвобождения также сопоставима. Так, согласно результатам одного исследования, эффективность оксибутинина замедленного высвобождения и тольтеродина замедленного высвобождения была одинаковой.

### Сравнение лекарственных форм короткого и длительного действия одного препарата

В отношении лекарственных форм одного и того же антихолинергического препарата — короткого или длительного (пролонгированного) действия (соответственно немедленного или замедленного высвобождения) — установлена их одинаковая эффективность. Например, не выявлено различий между эффективностью оксибутинина немедленного и замедленного высвобождения. Такие же результаты получены и в отношении тольтеродина.

### Сравнение лекарственных форм короткого и длительного действия различных препаратов

В целом эффективность препаратов замедленного высвобождения выше таковой препаратов немедленного высвобождения. Например, в единичных исследованиях установлена более высокая эффективность оксибутинина замедленного высвобождения по сравнению с тольтеродином немедленного высвобождения, а также тольтеродина замедленного высвобождения по сравнению с оксибутинином немедленного высвобождения. Вместе с тем не выявлено различий в эффективности дарифенацина замедленного высвобождения и оксибутинина немедленного высвобождения.

Установлена более высокая эффективность солифенацина (препарат длительного действия) по сравнению с тольтеродином (и немедленного, и замедленного высвобождения) в отношении одних исходов (например снижение частоты императивных позывов), но отсутствие различий в отношении других исходов (например никтурия).

Данных об эффективности флавоксата, бутилскополамина и гиосциамин по сравнению с другими антихолинергическими препаратами недостаточно.

### Сравнительная безопасность антихолинергических препаратов

В целом наиболее частым побочным эффектом всех антихолинергических препаратов является сухость во рту. Наибольшая частота этого побочного эффекта, а в целом и других побочных явлений, установлена при применении оксибутинина.

При сравнении эффектов оксибутинина и тольтеродина в различных лекарственных формах (немедленного или замедленного высвобождения) выявлена тенденция к повышению частоты возникновения сухости во рту при применении обоих препаратов в форме немедленного высвобождения, что однако не сказывалось на повышении частоты выбывания пациентов из испытаний из-за возникновения побочных явлений.

Частота возникновения выраженной сухости во рту ниже при применении тропсия немедленного высвобождения по сравнению с оксибутинином немедленного высвобождения, но в целом частота возникновения сухости во рту и других побочных явлений при применении этих препаратов сопоставима. В одном исследова-

нии установлена более низкая частота возникновения сухости во рту при применении тольтеродина замедленного высвобождения по сравнению с солифенацином, но в целом частота возникновения побочных явлений при применении этих препаратов сопоставима.

### Влияние возраста, пола, расы на безопасность и эффективность антихолинергических препаратов

Существуют убедительные данные об отсутствии различий в отношении ответа на лечение и частоты возникновения побочных явлений у пациентов старшего возраста по сравнению с общей популяцией при применении тольтеродина замедленного высвобождения, оксибутинина, дарифенацина и солифенацина. Данных по другим препаратам не выявлено.

Количество данных о влиянии пола на эффективность и безопасность антихолинергических препаратов недостаточно. Ответ на лечение тольтеродином у мужчин и женщин был одинаковым.

Ответ на лечение и частота побочных явлений среди китайских женщин не отличались от таковых в популяциях в основном белых пациентов при применении оксибутинина немедленного высвобождения и тольтеродина немедленного высвобождения. Среди японских и корейских женщин эффективность тольтеродина немедленного и замедленного высвобождения была одинаково эффективной, но частота возникновения побочных явлений меньшей при применении лекарственной формы замедленного высвобождения. Наконец, в одном испытании солифенацина ответ на лечение и частота побочных явлений среди латиноамериканских участников были сопоставимыми с таковыми в общей популяции участников испытания.

### Сравнение препаратов для контроля бронхиальной астмы

При бронхиальной астме применяют два типа лекарственных средств — для оказания экстренной помощи при приступе и для контроля течения заболевания. Все пациенты с персистирующей бронхиальной астмой должны иметь при себе и препарат для купирования симптомов обострения, и профилактический препарат для длительной терапии.

К лекарственным средствам для длительного контроля бронхиальной астмы относят: ингаляционные кортикостероиды, агонисты бета-2-адренорецепторов длительного действия, модификаторы лейкотриена, анти-IgE-моноклональные антитела и комбинированные препараты.

В систематическом обзоре D.E. Jonas и соавторов (2011) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 16 препаратов для длительного контроля бронхиальной астмы:

#### I. Ингаляционные кортикостероиды:

1) беклометазон\* (beclometasonum, beclometasone) [Здесь и далее в реферате знаком \* отмечены препараты, зарегистри-

рованные в настоящее время в Украине (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН».);

2) будезонид\* (budesonidum, budesonide);

3) мометазон\* (mometasonum, mometasone);

4) триамцинолон (triamcinolonum, triamcinolone);

5) флунизолит (flunisolidum, flunisolide);

6) флутиказон\* (fluticasonum, fluticasone);

7) циклезонид (ciclesonidum, ciclesonide);

II. Модификаторы лейкотриена:

8) зафирлукаст (zafirlukastum, zafirlukast);

9) zileuton (zileutonum, zileuton);

10) монтелукаст\* (montelukastum, montelukast);

III. Агонисты бета-2-адренорецепторов длительного действия:

11) арформотерол (arformoterolum, arformoterol);

12) салметерол\* (salmeterolum, salmeterol);

13) формотерол\* (formoterolum, formoterol);

IV. Анти-IgE-моноклональные антитела:

14) омализумаб\* (omalizumabum, omalizumab);

V. Комбинированные препараты:

15) будезонид + формотерол\*;

16) флутиказон + салметерол\*.

Согласно АТС-классификации вышеприведенные препараты для длительного контроля бронхиальной астмы относятся к группе R03 — Средства, применяемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей (R — Средства, действующие на респираторную систему), из них:

- агонисты бета-2-адренорецепторов длительного действия (R03A C — Селективные агонисты бета-2-адренорецепторов) и комбинированные препараты (R03A K — Адренергические средства в комбинации с другими противоастматическими препаратами) относятся к подгруппе R03A — Адренергические препараты для ингаляционного применения;
- ингаляционные кортикостероиды (R03B A — Глюкокортикоиды) относятся к подгруппе R03B — Прочие противоастматические средства, применяемые ингаляционно;
- модификаторы лейкотриена (R03D C — Антагонисты лейкотриеновых рецепторов) и анти-IgE-моноклональные антитела (R03D X) относятся к подгруппе R03D — Прочие средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей.

Основные результаты систематического обзора D.E. Jonas и соавторов (2011) в отношении сравнительной эффективности и безопасности препаратов для длительного контроля бронхиальной астмы представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2011b).

### Эффективность ингаляционных кортикостероидов

При применении в равносильных дозах и с помощью сопоставимых доставочных

устройств ингаляционные кортикостероиды одинаково эффективны в отношении контроля симптомов бронхиальной астмы, профилактики обострений заболевания и уменьшения необходимости дополнительного применения препаратов для оказания экстренной помощи при приступе.

Существуют сильные доказательства большей эффективности монотерапии ингаляционными кортикостероидами по сравнению с монотерапией модификаторами лейкотриена у взрослых и подростков (в возрасте старше 12 лет).

При плохом контроле бронхиальной астмы на фоне лечения ингаляционными кортикостероидами дополнительное применение агониста бета-2-адренорецепторов длительного действия более эффективно по сравнению с продолжением терапии ингаляционными кортикостероидами в той же или более высокой дозе.

К настоящему времени не получено достаточного количества доказательств в отношении возможности замены общепринятого применения ингаляционных кортикостероидов в качестве первой линии терапии при бронхиальной астме комбинацией ингаляционный кортикостероид + агонист бета-2-адренорецепторов длительного действия. В соответствии с этим Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) рекомендует такую комбинированную терапию резервировать для пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля бронхиальной астмы при монотерапии ингаляционными кортикостероидами длительного действия, или для лиц с тяжелым течением заболевания.

### Эффективность других препаратов для контроля бронхиальной астмы

В целом значимых различий не выявлено при сравнении:

- модификаторов лейкотриена — монтелукаст и зафирлукаст в одинаковой степени снижали частоту применения препаратов для купирования приступа бронхиальной астмы и улучшали качество жизни пациентов;
- агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия — формотерол и салметерол были одинаково эффективны в отношении контроля симптомов, профилактики обострений и улучшения качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой, не контролируемой ингаляционными кортикостероидами;
- комбинированных препаратов — эффективность и безопасность комбинаций будезонид + формотерол и флутиказон + салметерол сопоставимы.

Добавление агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия к терапии ингаляционными кортикостероидами более эффективно по сравнению с добавлением антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Омализумаб — единственный препарат группы анти-IgE-моноклональных антител, одобренный в настоящее время для применения при лечении бронхиаль-

ной астмы. По сравнению с плацебо установлена более высокая эффективность препарата в отношении контроля симптомов заболевания, профилактики обострений и уменьшения необходимости применения препаратов для купирования приступа, но также и более высокий риск возникновения побочных реакций в месте инъекции и аллергических реакций.

### Сравнительная безопасность препаратов для контроля бронхиальной астмы

Монотерапия ингаляционными кортикостероидами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов более безопасна по сравнению с монотерапией агонистами бета-2-адренорецепторов длительного действия. Риск смерти от бронхиальной астмы может повышаться при монотерапии агонистами бета-2-адренорецепторов длительного действия; препараты этой группы не рекомендованы и не одобрены к применению в качестве монотерапии при бронхиальной астме.

Согласно результатам не прямых сравнений модификаторов лейкотриена, применение зилейтона сопровождается повышенным риском гепатотоксичности по сравнению с монтелукастом или зафирлукастом.

Профиль безопасности ингаляционных кортикостероидов сопоставим. Доказательства средней силы свидетельствуют об отсутствии различий в отношении побочных явлений при применении:

- ингаляционных кортикостероидов по сравнению с модификаторами лейкотриена;
- ингаляционных кортикостероидов в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов по сравнению с ингаляционными кортикостероидами в сочетании с агонистами бета-2-адренорецепторов длительного действия;
- ингаляционных кортикостероидов в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов по сравнению с ингаляционными кортикостероидами в более высоких дозах.

### Безопасность и эффективность препаратов для контроля бронхиальной астмы у детей

У детей в возрасте  $\leq 12$  лет:

- монотерапия ингаляционными кортикостероидами более эффективна по сравнению с монотерапией модификаторами лейкотриена;
- при плохо контролируемой бронхиальной астме добавление агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия к терапии ингаляционными кортикостероидами более эффективно по сравнению с продолжением монотерапии ингаляционными кортикостероидами;
- не выявлено различий между ингаляционными кортикостероидами и модификаторами лейкотриена в отношении переносимости и побочных явлений;
- омализумаб может снижать частоту обострений при средней тяжести и тя-

желой персистирующей бронхиальной астме, не контролируемой с помощью ингаляционных кортикостероидов или ингаляционных кортикостероидов в сочетании с другими препаратами для контроля бронхиальной астмы.

Доказательных данных об эффективности и безопасности препаратов для контроля бронхиальной астмы у детей в возрасте  $\leq 4$  лет недостаточно.

Ингаляционные кортикостероиды могут вызывать очень небольшую задержку роста у детей (по сравнению с плацебо). Этот побочный эффект регистрировали в течение первого года лечения, однако недостаточное количество данных не позволяет определить степень его влияния на величину окончательного роста пациентов во взрослом возрасте.

### Сравнение топических ингибиторов кальциневрина

Атопический дерматит характеризуется наличием хронического воспаления кожи, которое проявляется покраснением и зудом. Заболевание чаще отмечается в молодом возрасте — им страдает до 30% детей и подростков и до 10% взрослых.

Симптомы атопического дерматита зачастую исчезают на длительное время, затем проявляются вновь. Заболевание считается неизлечимым, однако выраженность его симптомов можно уменьшать путем избегания контакта с известными триггерами, применения смягчающих (увлажняющих кожу) средств, а также топических (местных, наружных) лекарственных средств, таких как противовоспалительные препараты и кортикостероиды.

Топические ингибиторы кальциневрина — относительно новый класс лекарственных средств. Для терапии у пациентов с атопическим дерматитом одобрены два таких препарата — такролимус (0,03 и 0,1%) и пимекролимус (1%). Однако после описания ряда случаев возникновения серьезных побочных явлений при применении этих препаратов (рак кожи и лимфома) в их инструкциях появилась соответствующая предупреждающая надпись в черной рамочке («black box warning» — самое строгое из предупреждений, используемых FDA).

В систематическом обзоре N.J. Lee и соавторов (2008) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности двух топических ингибиторов кальциневрина:

1) пимекролимус (pimecrolimus, pimecrolimus);

2) такролимус (tacrolimus, tacrolimus).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные топические ингибиторы кальциневрина относятся к группе D11A H — Препараты, применяемые при дерматите, исключая кортикостероиды (D11A, D11 — Прочие дерматологические препараты; D — Дерматологические средства) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Оба препарата зарегистрированы в Украине (Компендиум 2012 — лекарствен-

ные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора N.J. Lee и соавторов (2008) в отношении сравнительной эффективности и безопасности топических ингибиторов кальциневрина представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2009).

### Эффективность при атопическом дерматите легкой–средней степени тяжести

При кратковременной (<12 нед) терапии у пациентов с атопическим дерматитом легкой–средней степени тяжести эффективность 0,03% мази такролимуса была сопоставима с таковой 1% крема пимекролимуса. Также в одинаковой степени препараты уменьшали выраженность зуда.

Ограниченные доказательства свидетельствуют о сопоставимой или несколько более высокой эффективности 1% крема пимекролимуса по сравнению с 0,03% мази такролимуса при лечении поражений кожи в области головы и шеи.

Доказательные данные в отношении эффективности 0,1% мази такролимуса при атопическом дерматите легкой–средней степени тяжести отсутствуют.

### Эффективность при атопическом дерматите средней тяжести и тяжелом

Прямых сравнительных исследований эффективности 0,03% мази такролимуса и 1% крема пимекролимуса при кратковременной терапии у пациентов с атопическим дерматитом средней тяжести и тяжелым не проводили. Результаты не прямых сравнений по данным плацебо-контролируемых исследований 0,03% мази такролимуса и 1% крема пимекролимуса свидетельствуют о наличии небольших различий в эффективности этих топических ингибиторов кальциневрина в отношении таких исходов, как успешное лечение, уменьшение выраженности зуда и оценка пациентами степени контроля заболевания. Однако результаты не прямых сравнений следует интерпретировать с осторожностью ввиду большого варьирования эффектов вмешательств (о чем свидетельствует широкий доверительный интервал) и малого объема выборки.

В отношении сравнительной эффективности 0,1% мази такролимуса и 1% крема пимекролимуса существуют смешанные данные. В прямых сравнительных исследованиях установлена более высокая эффективность 0,1% мази такролимуса по сравнению с 1% кремом пимекролимуса. Согласно же результатам не прямых сравнений этих топических ингибиторов кальциневрина статистические различия между группами в достижении терапевтического успеха были небольшими.

В целом пациенты с атопическим дерматитом разной степени тяжести (от легкой до тяжелой) после применения мази такролимуса (0,03 или 0,1%) или крема пимекролимуса (1%) отмечали улучшение качества жизни (по сравнению с плацебо), однако доказательств превосходства какого-либо из препаратов не получено.

### Эффективность длительной терапии ингибиторами кальциневрина

Что касается длительной (до 52 нед) терапии ингибиторами кальциневрина при atopическом дерматите, то данные в отношении такролимуса отсутствуют, в отношении же пимекролимуса существуют только результаты плацебо-контролируемых испытаний.

В четырех из пяти испытаний 1% крема пимекролимуса установлена более высокая его эффективность по сравнению с плацебо в профилактике обострений и снижении потребности в дополнительном топическом применении кортикостероидов у пациентов с atopическим дерматитом разной степени тяжести (от легкой до тяжелой). Однако в одном испытании выявлено небольшое различие между эффективностью 1% крема пимекролимуса и плацебо в отношении количества дней применения топических кортикостероидов.

Согласно данным двух испытаний эффективность пимекролимуса превышала таковую плацебо при оценке времени до возникновения очередного обострения (144 и 26 дней соответственно).

### Сравнительная безопасность ингибиторов кальциневрина

Недостаточное количество данных не позволяет оценить безопасность такролимуса и пимекролимуса в отдаленный период.

При лечении топическими ингибиторами кальциневрина часто регистрируют такие побочные явления, как ощущение жжения и боли, а также гиперемия в месте нанесения. Частота этих побочных явлений выше при топическом применении ингибиторов кальциневрина по сравнению с таковым применением кортикостероидов или плацебо. Значимых различий в отношении частоты возникновения этих побочных явлений при применении мази такролимуса (0,03 или 0,1%) или крема пимекролимуса (1%) не выявлено.

Что касается редких, но серьезных побочных явлений, в единственном исследовании типа случай — контроль<sup>4</sup> установлен низкий риск возникновения лимфомы среди небольшой группы пациентов (1,5–3,0%), применявших топические ингибиторы кальциневрина на протяжении длительного (до 4 лет) периода. Авторы этого исследования отмечают возможность ошибочной классификации случаев лимфомы и призывают к осторожной интерпретации полученных ими результатов.

Данных в отношении частоты возникновения серьезных вирусных заболеваний кожи, атрофии кожи, телеангиэктазий,

<sup>4</sup>Исследование случай — контроль (син.: исследование сходных случаев, ретроспективное исследование) — исследование, которое начинается с выявления лиц с изучаемым заболеванием или исходом («случай») и сходной контрольной группы — без этого заболевания или исхода («контроль»). Соотношение признака (вместельства, воздействия или фактора риска) и изучаемого исхода оценивают путем сравнения частоты или уровня признака в группах «случай» и «контроль». Исследования случай — контроль относят к ретроспективным, поскольку в них используется информация о событиях, произошедших ранее (подробнее — см. Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

угнетения функции коры надпочечников при лечении топическими ингибиторами кальциневрина недостаточно.

### Влияние различных факторов на эффективность и безопасность ингибиторов кальциневрина

В целом вопросы сравнительной эффективности и безопасности топических ингибиторов кальциневрина в подгруппах пациентов с atopическим дерматитом, выделенных в зависимости от возраста и пола, не изучены в проведенных исследованиях. Существующие же на сегодняшний день доказательства в отношении других категорий пациентов ограничиваются данными ретроспективного (post hoc) анализа результатов плацебо-контролируемых исследований и представлены ниже.

При анализе результатов одного исследования с применением мази такролимуса (0,03 или 0,1%) установлено следующее:

- у пациентов с atopическим дерматитом легкой степени тяжести ответ на лечение 0,03% мазью такролимуса был лучше по сравнению с таковым у пациентов с заболеванием средней степени тяжести;
  - у пациентов с тяжелым atopическим дерматитом ответ на лечение был лучше при применении мази такролимуса более высокой концентрации (0,1% по сравнению с 0,03%);
  - у пациентов с поражением >75% поверхности тела ответ на лечение был лучше при применении мази такролимуса более высокой концентрации (0,1% по сравнению с 0,03%);
  - у чернокожих взрослых пациентов ответ на лечение был лучше при применении мази такролимуса более высокой концентрации (0,1% по сравнению с 0,03%).
- При анализе результатов исследования с применением 1% крема пимекролимуса установлено следующее:
- различия в эффектах лечения были минимальными у белокожих пациентов по сравнению с пациентами других рас (чернокожими, азиатского и латиноамериканского происхождения);
  - дети в возрасте от 3 мес до 1 года отвечали на лечение лучше по сравнению с детьми в возрасте старше 1 года (соответственно 66 и 46% ответивших на лечение).

### 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](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/28/pdf/794_rus.pdf)).
- Компендиум 2012 — лекарственные препараты (2012) Под ред. В.Н. Коваленко. МОРИОН, Киев, 2320 с. (<http://compendium.com.ua>).
- Лиманский Ю.П. (1986) Физиология боли. Київ, Здоров'я, 96 с.
- 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](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>).

de Boer T. (1995) The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. Int. Clin. Psychopharmacol., 10(Suppl. 4): 19–23.

Dean L. (2008) Comparing Alzheimer's Drugs. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45591>).

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. (2009) Comparing Topical Calcineurin Inhibitors. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45568>).

Dean L. (2010a) Comparing Drugs for Overactive Bladder Syndrome. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45569>).

Dean L. (2010b) Comparing Newer Antiemetics. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45589>).

Dean L. (2011a) Comparing Antidepressants. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45574>).

Dean L. (2011b) Comparing Asthma Controller Drugs. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82324>).

Dean L. (2011c) Comparing NSAIDs. 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/NBK45590>).

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

Gartehner G., Hansen R.A., Reichenpfader U. et al. (2011) Drug Class Review: Second-Generation Antidepressants: Final Update 5 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54355>).

Hansen R.A., Gartehner G., Kauffer D.J. et al. (2006) Drug Class Review: Alzheimer's Drugs: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10310>).

Jonas D.E., Wines R.C.M., DelMonte M. et al. (2011) Drug Class Review: Controller Medications for Asthma: Final Update 1 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56695>).

Lee N.J., McDonagh M., Chan B. et al. (2008) Drug Class Review: Topical Calcineurin Inhibitors: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10462>).

McDonagh M.S., Selover D., Santa J. et al. (2009) Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47183>).

Peterson K., McDonagh M., Carson S. et al. (2009) Drug Class Review: Newer Antiemetics: Final Report Update 1 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47160>).

Peterson K., McDonagh M., Thakurta S. et al. (2010) Drug Class Review: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs): Final Update 4 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53955>).



### Употребление красного мяса повышает риск развития гестационного сахарного диабета



Употребление красного мяса в период беременности значительно повышает риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД), а орехов — снижает. К такому выводу в ходе нового исследования, результаты которого опубликованы онлайн в журнале «Diabetes Care», в рамках работы по изучению здоровья медсестер (Nurses' Health Study II) пришли ученые из Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health — NIH).

В ходе данной работы ученые проанализировали анкеты питания 15 294 женщин, которые заполнялись в течение 21 457 беременностей, включая 870 случаев первичного диагностирования ГСД. При анализе полученных результатов исследователи принимали во внимание возраст участниц, индекс массы тела (ИМТ) и многочисленные диетологические факторы, включая уровень употребления жира и холестерина.

Руководитель работы доктор Вей Бао (Wei Bao) с коллегами отметили наличие взаимосвязи между употреблением красного мяса и развитием ГСД и в предыдущих исследованиях, однако влияние большего количества растительного белка (бобовые, орехи), как и других источников протеинов (птица, рыба, молочные продукты), на развитие ГСД ранее не изучали.

В ходе исследования участниц распределили по показателю потребления красного мяса на 5 квинтилей. Сравнивая показатели женщин из высшего и низшего квинтилей, ученые отметили, что мультивариантный относительный риск (ОР) развития ГСД составил 1,28 при употреблении белков в целом, 1,49 — при употреблении белков животного и 0,69 — растительного происхождения.

Исследователи подсчитали, что получение 5% энергии из углеводов, содержащихся в белковых продуктах животного происхождения, повышает риск развития ГСД на 29% ( $p=0,006$ ). С другой стороны, замена 5% калорийности рациона, получаемой из продуктов животного происхождения, на растительные продукты снижает риск развития ГСД на 51% ( $p=0,009$ ). Употребление именно красного мяса наиболее значительно повышает риск развития ГСД. ОР развития ГСД в высшем квинтиле составил 2,05 по сравнению с низшим. Причем после стандартизации данных по некоторым показателям, включая ИМТ, оказалось, что при употреблении мяса, прошедшего короткую технологическую обработку, ОР составил 1,60, длительную — 1,36. Ученые отметили, что показатели ИМТ в период беременности на  $\frac{1}{2}$  определяют влияние уровня потребления общего и животного белка на риск развития ГСД, однако не оказывают никакого влияния на зависимость развития ГСД от потребления белков растительного происхождения. К тому же, употребление беременной орехов значительно снижает риск развития ГСД (ОР 0,73 при сравнении показателей участниц из высшего и низшего квинтилей).

Авторы исследования пришли к выводу, что замена одной порции в день красного мяса на порцию птицы снижает риск развития ГСД на 29%, рыбы — на 51%, орехов — на 51%, бобовых — на 33%.

Ученые отмечают, что в ходе проведенной работы им удалось подтвердить предположение о том, что предпочтение беременными растительных, а не животных, источников протеинов, в том числе некоторых видов полезных источников белка (рыба, орехи, молочные продукты и т.д.), значительно снижает риск ГСД. Орехи же являются хорошим источником протеинов животного происхождения, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон и магния, кроме того, они обладают низким гликемическим индексом, что также способствует улучшению чувствительности к инсулину и снижает риск развития сахарного диабета.

**Bao W., Bowers K., Tobias D.K. et al.** (2013) Prepregnancy dietary protein intake, major dietary protein sources, and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, Feb. 01 [Epub ahead of print].

**Tucker M.E.** (2013) Red meat raises gestational diabetes risk, nuts lower it. *Medscape*, Feb. 06 ([www.medscape.com/viewarticle/778876](http://www.medscape.com/viewarticle/778876)).

Юлия Котикович

### Переживания по поводу личных отношений нарушают работу иммунной системы



Согласно данным, полученным в результате нового исследования ученых из Института поведенческой медицины (Institute for Behavioral Medicine Research — IBMR) Университета штата Огайо (Ohio State University), США, проблемы в отношениях с близкими людьми могут выступать хроническим стрессовым фактором и приводить к нарушениям в работе иммунной системы. Результаты исследования опубликованы онлайн в журнале «Psychological Science».

Несмотря на то что многие специалисты отмечают наличие взаимосвязи между продолжительным ощущением тревоги и риском развития широкого спектра заболеваний, точный механизм данного явления остается не до конца понятным. Для данного исследования ученые оценивали уровень взаимопонимания у 85 женатых пар (средний возраст — 39 лет), состоящих в браке  $\geq 12$  лет. Для этого участники заполняли опросник «Переживания в межличностных отношениях» (Experiences in close relationships — ECR) и сами оценивали свой уровень тревожности и качество сна. Затем у них отбирали образцы крови и слюны (в течение 2 и 3 дней соответственно) для оценки уровня стрессовых гормонов и подсчета количества иммунокомпетентных клеток.

Исследователи под руководством доктора Лизы Джаремка (Lisa Jaremka) обратили внимание на то, что те участники, у которых наблюдался высокий уровень тревожности, были чрезмерно обеспокоены вероятностью быть отвергнутыми и постоянно искали подтверждения любви партнера. Они чаще были склонны интерпретировать неоднозначные события в отношениях как негативные.

По сравнению с более спокойными участниками у таких людей был на 11% повышен уровень кортизола — стероидного гормона надпочечников, синтезирующегося в ответ на стресс, и на 11–22% уменьшено количество Т-лимфоцитов — важного компонента иммунной системы, отвечающего за борьбу с инфекциями, а именно CD3+, CD45+, CD3+CD4+ (хелперы) и CD3+CD8+ (цитотоксические) Т-клеток. Ученые отмечают, что в предыдущих исследованиях доказано, что уменьшение количества Т-лимфоцитов отрицательно сказывается на силе иммунного ответа и может являться признаком старения иммунной системы.

Авторы исследования обращают внимание на то, что беспокойство и тревогу об уровне взаимопонимания между партнерами периодически испытывают все люди, однако очень высокий уровень тревожности свойственен людям, которые беспокоятся большую часть времени своих отношений.

Ученые предполагают, что беспокойство о характере личных отношений является феноменом, связанным с детским развитием. В очень раннем возрасте дети усваивают реакцию родителей на их просьбы о помощи. При достаточной реакции со стороны родителей дети учатся доверять людям, полагаться на них. Если же отношение родителей было недостаточно внимательным или пренебрежительным, у ребенка может развиться чувство неуверенности, которое позже может проявляться как повышенная тревожность за взаимоотношения в паре. На данный момент исследователи не могут сказать, как избавиться от чувства неуверенности. Однако в ходе многих работ, посвященных данному вопросу, ученые отметили, что заботливый и любящий партнер может быть катализатором изменений.

Ученые полагают, что полученные результаты подтверждают иммуносупрессивное действие кортизола и являются доказательством того, что длительная тревога требует значительных физиологических затрат. Они настаивают на том, что данное исследование демонстрирует необходимость психонейроиммунологического подхода при изучении влияния стресса на состояние здоровья.

**Jaremka L. M., Glaser R., Loving T. J. et al.** (2013) Attachment anxiety is linked to alterations in cortisol production and cellular immunity. *Psychological Science*, Jan. 10 [Epub ahead of print].

**Ohio State University** (2013) Anxiety about relationships may lower immunity, increase vulnerability to illness. *ScienceDaily*, Feb. 11, ([www.sciencedaily.com/releases/2013/02/130211110847.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2013/02/130211110847.htm)).

Юлия Котикович