

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

Предисловие

Продолжаем знакомить читателей с данными кратких рефератов, составленных L. Deap (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).

В наших предыдущих работах (Юрьев К.Л., 2012; 2013) были 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 отличному от эпилепсии показаниям (3), препаратов различных фармакотерапевтических групп при фибромиалгии (4), миорелаксантов (5), новых антигистаминных препаратов (6), интраназальных кортикостероидов (7) (Юрьев К.Л., 2012), новых (второго поколения) антидепрессантов (8), противорвотных и устраняющих тошноту средств (антиэметиков) (9), препаратов, применяемых при болезни Альцгеймера (10), нестероидных противовоспалительных препаратов (11), антихолинергических средств при синдроме гиперреактивного мочевого пузыря (12), препаратов для длительного контроля бронхиальной астмы (13), топических ингибиторов кальциневрина при атопическом дерматите (14) (Юрьев К.Л., 2013).

В III части цикла публикаций приводятся актуальные сравнительные результаты систематических обзоров проекта DERP по следующим фармакотерапевтическим группам лекарственных средств:

¹Систематический 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 (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

1) атипичные антипсихотики;
2) финголигод и другие препараты, модифицирующие течение рассеянного склероза (РС);

3) опиоидные анальгетики пролонгированного действия при хронической онкологической боли;

4) гипогликемизирующие препараты, включая новые, тиазолидиндионы и комбинации, при сахарном диабете (СД) 2-го типа;

5) тиазолидиндионы;
6) новые антидиабетические препараты при СД 1-го и 2-го типов;

7) таргетные иммуномодуляторы.

В отношении сравниваемых в систематических обзорах лекарственных средств в статье приводятся русские, а также латинские и английские (в круглых скобках в списках препаратов) 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.

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

Сравнение атипичных антипсихотиков

Антипсихотические лекарственные средства (антипсихотики) в основном показаны при шизофрении и биполярном расстройстве. Но эти средства также применяют при лечении пациентов с тяжелым депрессивным расстройством и деменцией, а у детей — при некоторых нарушениях психологического развития и расстройствах поведения (Dean L., 2011a).

При применении традиционных антипсихотиков могут возникать двигательные расстройства, известные как экстрапирамидные побочные эффекты. К ним относится и поздняя дискинезия (tardive dyskinesia), которая проявляется повторяющимися неконтролируемыми движениями, в частности гримасами. Новые, так

называемые атипичные, антипсихотики, такие как оланзапин и рисперидон, характеризуются более низким риском возникновения экстрапирамидных побочных эффектов (Dean L., 2011a).

В систематическом обзоре М. McDonagh и соавторов (2010) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 9 атипичных антипсихотиков:

1) азенапин (asenapinum, asepapine);
2) арипипразол (aripiprazolum, aripiprazole);

3) zipразидон (ziprasidonum, ziprasidone);
4) илоперидон (iloperidonum, iloperidone);

5) кветиапин (quetiapinum, quetiapine);
6) клозапин (clozapinum, clozapine);

7) оланзапин (olanzapinum, olanzapine);
8) палиперидон (paliperidonum, paliperidone);

9) рисперидон (risperidonum, risperidone).

С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в первоисточниках (McDonagh M. et al., 2010; Dean L., 2011a).

Согласно унифицированной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — вышеприведенные атипичные антипсихотики относятся к группе N05A — Антипсихотические средства (N05 — Психолептические средства; N — Средства, действующие на нервную систему). Из них zipразидон (N05A E04) относится к подгруппе N05A E — Производные индола; клозапин (N05A H02), оланзапин (N05A H03), кветиапин (N05A H04), азенапин (N05A H05) — к подгруппе N05A H — Диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины; рисперидон (N05A X08), арипипразол (N05A X12), палиперидон (N05A X13), илоперидон (N05A X14) — к подгруппе N05A X — Прочие антипсихотические средства (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Из сравниваемых в систематическом обзоре атипичных антипсихотиков в Украине зарегистрированы арипипразол, zipразидон, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон (Компендиум 2012 — лекар-

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

Основные результаты систематического обзора М. McDonagh и соавторов (2010) в отношении сравнительной эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2011a).

Сравнение атипичных антипсихотиков при шизофрении

При краткосрочной оценке эффекты атипичных антипсихотиков у взрослых пациентов с шизофренией различаются незначительно.

Клозапин эффективнее оланзапина в профилактике суицидальных попыток и ухудшения суицидального поведения у пациентов с высоким риском суицида. Несмотря на то что большинство пациентов прекращают применение клозапина из-за возникновения побочных явлений в краткосрочный период, при более длительном наблюдении (до 2 лет) установлено, что частота прекращения лечения по любой причине при приеме клозапина и оланзапина ниже по сравнению с другими антипсихотиками.

Частота возникновения и степень тяжести экстрапирамидных побочных эффектов были выше при применении азелана по сравнению с оланзапином. В ряде исследований также регистрировали более высокую частоту возникновения экстрапирамидных симптомов при применении рисперидона и палиперидона по сравнению с оланзапином. Однако в большинстве исследований различий между препаратами не выявлено. Частота возникновения или степень тяжести симптомов сексуальной дисфункции при применении рисперидона были выше по сравнению с кветиапином, но сопоставимы с таковыми при применении палиперидона длительного высвобождения или zipразидона.

Сведения о влиянии возраста, расы, пола на эффекты атипичных антипсихотиков ограничены. У подростков с шизофренией эффективность кветиапина не отличалась от плацебо при анализе ответов на лечение, но превышала плацебо при оценке улучшений по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS). Влияния расовой принадлежности на эффекты атипичных антипсихотиков не выявлено. Что касается влияния пола, то у женщин наблюдали более выраженное улучшение состояния по сравнению с мужчинами при лечении клозапином (при оценке по шкале общего клинического впечатления) и оланзапином (по данным шкалы оценки качества жизни).

Сравнение атипичных антипсихотиков при биполярном расстройстве

У взрослых пациентов с биполярным расстройством с наличием маниакальных или смешанных эпизодов не выявлено значимых различий при применении ри-

сперидона по сравнению с оланзапином или азелана по сравнению с оланзапином в отношении оценок таких исходов, как качество жизни, ответ на лечение или ремиссия.

Частота прекращения терапии из-за возникновения побочных явлений была выше при применении азелана по сравнению с оланзапином, за исключением увеличения массы тела, которое чаще регистрировали при лечении оланзапином. Различий в отношении экстрапирамидных симптомов не выявлено. Увеличение массы тела чаще регистрировали и при приеме оланзапина по сравнению с рисперидоном при отсутствии различий в отношении экстрапирамидных симптомов или частоты прекращения лечения из-за возникновения побочных явлений.

При биполярном расстройстве с наличием депрессивных эпизодов у взрослых только в отношении оланзапина и кветиапина (как немедленного, так и замедленного высвобождения) получены доказательства значимо большей эффективности по сравнению с плацебо в увеличении доли пациентов, ответивших на лечение или достигших ремиссии.

В плацебо-контролируемых испытаниях с участием детей и подростков увеличение доли пациентов, ответивших на лечение или достигших ремиссии, наблюдали при применении следующих препаратов: арипипразол, оланзапин, кветиапин немедленного высвобождения и рисперидон. Однако в целом доказательства по этому вопросу недостаточно.

Сравнение атипичных антипсихотиков при депрессии

В большинстве исследований оценивали эффекты дополнительного применения атипичных антипсихотиков у пациентов с тяжелым депрессивным расстройством в случае отсутствия адекватного ответа при лечении традиционными антидепрессантами. Среди таких пациентов количество ответивших на лечение при дополнительном применении арипипразола, кветиапина (немедленного и замедленного высвобождения) и рисперидона было больше по сравнению с плацебо.

По данным обсервационных исследований применение антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors — SSRIs) — в сочетании с оланзапином ассоциировалось с более выраженным увеличением массы тела по сравнению с сочетанным применением SSRIs и кветиапина или рисперидона. Доказательств в отношении других исходов недостаточно.

Сравнение атипичных антипсихотиков при деменции

У пациентов с деменцией возможны поведенческие и психологические расстройства, такие как депрессия, тревога, агитация. Для их облегчения иногда применяют антипсихотики.

Убедительные доказательства свидетельствуют о сопоставимой эффективности и безопасности оланзапина, риспери-

дона и кветиапина у пациентов с деменцией (сопоставимая частота ответов на лечение и прекращения лечения, отсутствие различий при оценке клинических исходов).

Сравнение атипичных антипсихотиков при расстройствах развития и поведении у детей

В плацебо-контролируемых исследованиях установлена эффективность рисперидона, арипипразола и оланзапина в улучшении поведенческих характеристик у детей с pervasiveными расстройствами развития, такими как аутизм.

Эффективность рисперидона и кветиапина продемонстрирована у детей и подростков с расстройством в виде деструктивного поведения, а именно с таким его подклассом, как расстройство поведения.

Сравнительная безопасность атипичных антипсихотиков

При лечении оланзапином регистрировали увеличение массы тела, более выраженное по сравнению с другими атипичными антипсихотиками (на 6–13 фунтов), а также повышение на 16% риска возникновения новых случаев СД. Применение рисперидона сопровождалось повышением риска новых случаев поздней дискинезии.

Установлена связь между применением клозапина и повышением риска возникновения эпилептических припадков (судорог) и агранулоцитоза. Четких различий между препаратами в отношении других серьезных побочных реакций² не установлено. Данных в отношении безопасности новых препаратов в отдаленный период недостаточно.

Сравнение финголимода с другими препаратами модифицирующей терапии РС

РС — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). При РС поражается миелиновая оболочка нервных волокон, что приводит к нарушению проведения нервного импульса и формированию множественных патологических очагов демиелинизации, визуализируемых с помощью магнитно-резонансной томографии (Dean L., 2011b).

Симптомы РС разнообразны и включают чувствительные, двигательные и координаторные расстройства. Заболевание может неуклонно прогрессировать (прогрессирующий, или прогрессирующий тип течения) или, что наблюдается чаще, протекать с острыми атаками и последующи-

²Серьезное побочное явление, или серьезная побочная реакция на лекарственный препарат (Serious Adverse Event (SAE) or serious Adverse Drug Reaction (serious ADR)) — любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы лекарственного средства: приводят к смерти; представляют угрозу для жизни; требуют госпитализации или продления срока госпитализации; приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности; являются врожденной аномалией/пороком развития (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002).

ми ремиссиями (рецидивующе-ремиттирующий, или ремиттирующий тип течения). Последний отмечается у ~85% пациентов с РС и в большинстве случаев со временем сменяется вторичным прогрессированием (Dean L., 2011b).

Терапия при РС включает симптоматическое лечение (например применение мышечных релаксантов для уменьшения спастичности) и лечение в период обострений (например применение кортикостероидов в высокой дозе при внезапной потере зрения). Для замедления прогрессирования РС применяют лекарственные средства, модифицирующие иммунные процессы (препараты, модифицирующие течение заболевания — disease-modifying drugs, или препараты модифицирующей терапии РС). К ним относятся бета-интерфероны, глатирамер ацетат, митоксантрон и натализумаб. Эти препараты модифицирующей терапии РС существуют в формах для инъекций или внутривенных инфузий (Dean L., 2011b).

Недавно для лечения пациентов с рецидивующе-ремиттирующим РС был одобрен пероральный препарат финголимод. Его эффективность при РС связывают со способностью к перераспределению лимфоцитов в организме — уменьшение их миграции из лимфатических узлов в ЦНС (Dean L., 2011b).

В систематическом обзоре М. McDonagh (2011) содержатся данные об эффективности и безопасности финголимод по сравнению с другими препаратами модифицирующей терапии РС. Список рассматриваемых в обзоре препаратов представлен ниже:

- 1) глатирамер ацетат (glatiramer acetate, glatiramer acetate);
- 2) интерферон бета-1а (interferonum beta, interferon beta-1a);
- 3) интерферон бета-1b (interferonum beta, interferon beta-1b);
- 4) митоксантрон (mitoxantronum, mitoxantrone);
- 5) натализумаб (natalizumabum, natalizumab);
- 6) финголимод (fingolimodum, fingolimod).

С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в первоисточниках (Dean L., 2011b; McDonagh M., 2011).

Согласно АТС-классификации, рассматриваемые в систематическом обзоре препараты модифицирующей терапии РС относятся к классу L — Антинеопластические и иммуномодулирующие средства, из них: митоксантрон (L01D B07) относится к группе L01 — Антинеопластические средства; интерферон бета-1а (L03A B07), интерферон бета-1b (L03A B08) и глатирамер ацетат (L03A X13) — к группе L03 — Иммуностимуляторы; натализумаб (L04A A23) и финголимод (L04A A27) — к группе L04 — Иммуносупрессанты (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Все рассматриваемые в систематическом обзоре препараты модифицирующей

терапии РС зарегистрированы в Украине (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора М. McDonagh (2011) в отношении эффективности и безопасности финголимод по сравнению с другими препаратами модифицирующей терапии РС, представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2011b).

Сравнительная эффективность финголимод при РС

У пациентов с рецидивующе-ремиттирующим типом течения РС эффективность применения финголимод в дозе 0,5 и 1,25 мг/сут превышала таковую интерферона бета-1а в отношении исходов, связанных с рецидивом, включая количество обострений за год и долю пациентов без рецидивов. Показатели прогрессирования инвалидности после 12 мес лечения финголимодом или интерфероном бета-1а не различались, однако требуется проведение более продолжительных исследований.

Сравнительная безопасность финголимод

Такие характерные побочные эффекты интерферонотерапии, как лихорадка, миалгия или гриппоподобный синдром, чаще регистрируются при применении интерферона бета-1а по сравнению с финголимодом в дозе 0,5 мг/сут. Однако при применении финголимод чаще наблюдается повышение уровня печеночных ферментов.

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) рекомендует применять финголимод в дозе 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки. Применение препарата в более высокой дозе (1,25 мг/сут) сопровождается повышением частоты возникновения и усилением тяжести побочных явлений, включая опоясывающий лишай (herpes zoster), брадикардию после приема первой дозы, а также повышением частоты выбывания пациентов из испытания. Первую дозу финголимод (вне зависимости от ее величины) пациентам следует принимать под наблюдением в стационаре в связи с высоким риском возникновения брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

Несмотря на то что абсолютная частота возникновения побочных явлений при применении финголимод низкая, сохраняется обеспокоенность в отношении безопасности препарата в связи с риском возникновения отека макулы, респираторных нарушений, злокачественных новообразований и тяжелых вирусных инфекций. Степень этого риска позволят уточнить результаты текущих исследований (в американском метарегистре клинических испытаний *ClinicalTrials.gov* (подробнее о регистрах — см. Юрьев К.Л., 2005) представлена информация о 58 исследованиях с применением финголимод — Прим. авт.).

Влияние различных факторов на безопасность и эффективность финголимод

Ограниченное количество доказательств свидетельствует о том, что эффекты финголимод в целом значимо не различаются в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от возраста, пола или исходного показателя тяжести РС.

Сравнение опиоидных анальгетиков пролонгированного действия при хронической неонкологической боли

Опиоидные анальгетики обеспечивают мощный обезболивающий эффект при болевом синдроме различной этиологии, однако их применение сопровождается многочисленными побочными эффектами, включая злоупотребление и зависимость. Опиоидные анальгетики широко применяют и при хронической боли, то есть болевом синдроме продолжительностью не менее 3–6 мес (Carson S. et al., 2011; Dean L., 2011c).

В систематическом обзоре S. Carson и соавторов (2011) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 11 опиоидных анальгетиков пролонгированного действия, к которым авторы относили препараты, применяемые 3 раза в сутки или реже:

- 1) бупренорфин (buprenorphinum, buprenorphine);
- 2) гидроморфон (hydromorphonum, hydromorphone);
- 3) дигидрокодеин (dihydrocodeinum, dihydrocodeine);
- 4) кодеин (INN отсутствуют);
- 5) леворфанол (levorphanolum, levorphanol);
- 6) метадон (methadonum, methadone);
- 7) морфин (INN отсутствуют);
- 8) морфина сульфат + налтрексона гидрохлорид;
- 9) оксикодон (oxycodonum, oxycodone);
- 10) оксиморфон (oxymorphonum, oxymorphone);
- 11) фентанил (fentanylum, fentanyl).

В обзоре рассматриваются препараты в основном в форме таблеток или капсул для перорального применения (дигидрокодеин, леворфанол и метадон), в том числе замедленного высвобождения (гидроморфон, кодеин, морфин, морфина сульфат + налтрексона гидрохлорид, оксикодон, оксиморфон), а также в форме трансдермальной терапевтической системы (бупренорфин и фентанил).

С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в первоисточниках (Dean L., 2011c; Carson S. et al., 2011).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные опиоидные анальгетики пролонгированного действия в основном относятся к группе N02A — Опиоиды (N02 — Анальгетики; N — Средства, действующие на нервную систему), из них:

- морфин (N02A A01), гидроморфон (N02A A03), оксикодон (N02A A05)

и дигидрокодеин (N02A A08) — к подгруппе N02A A — Природные алкалоиды опия;

- фентанил (N02A B03) — к подгруппе N02A B — Производные фенилпиперидина;
- бупренорфин (N02A E01) — к подгруппе N02A E — Производные орипавина (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Кодеин и метадон кодируются в группе N02A в составе комбинаций. Кроме того, кодеин кодируется как противокашлевое средство (R05D A04), а метадон — как средство для лечения при опиатной зависимости (N07B C02).

Для препарата морфина сульфат + налтрексона гидрохлорид, леворфанол и оксиморфона АТС-коды не определены.

Из рассматриваемых в систематическом обзоре опиоидных анальгетиков пролонгированного действия в Украине зарегистрированы препараты гидроморфона (таблетки пролонгированного действия), метадона (раствор для перорального применения), а также бупренорфина и фентанила (оба — в форме трансдермальной терапевтической системы) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора S. Carson и соавторов (2011) в отношении сравнительной эффективности и безопасности опиоидных анальгетиков пролонгированного действия у взрослых пациентов с хроническим болевым синдромом неонкологического генеза представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2011c).

Сравнительная эффективность опиоидных анальгетиков пролонгированного действия

В целом недостаточное количество доказательств не позволяет определить, насколько один опиоидный анальгетик пролонгированного действия эффективнее другого в отношении обезболивающего эффекта и таких исходов, как улучшение функционального состояния и возвращение к нормальной повседневной активности. В восьми из десяти прямых сравнительных клинических испытаний с участием взрослых пациентов с хронической неонкологической болью (боль в нижней части спины, остеоартроз, хронический панкреатит) не выявлено значимых различий в эффективности опиоидных анальгетиков пролонгированного действия. Два испытания, в которых такие различия были установлены, характеризовались низким методологическим качеством, поэтому их результаты не являются надежными.

Также остается неясным, являются ли опиоидные анальгетики пролонгированного действия более эффективными по сравнению с таковыми короткого действия. В семи клинических испытаниях хорошего методологического качества не выявлено значимых различий в эффективности опи-

оидных анальгетиков пролонгированного и короткого действия. Однако эти испытания различались в отношении участников, дозировок препаратов и других факторов, что существенно затрудняет обобщение результатов. В трех сходных испытаниях установлена сопоставимая анальгезирующая эффективность оксикодона пролонгированного и короткого действия.

Сравнительная безопасность опиоидных анальгетиков пролонгированного действия

Побочные эффекты опиоидов включают тошноту, рвоту, запор, головокружение, сонливость, спутанность сознания, злоупотребление и зависимость.

В настоящее время недостаточное количество доказательств не позволяет сделать вывод о более высокой безопасности одного опиоидного анальгетика пролонгированного действия по сравнению с другими, особенно в отношении риска возникновения злоупотребления и зависимости. Также невозможно оценить, являются ли опиоидные анальгетики пролонгированного действия безопаснее своих аналогов короткого действия.

Установлено, что по сравнению с морфином пролонгированного действия применение фентанила в форме трансдермальной терапевтической системы сопровождается меньшим риском возникновения запора, но также более частым выбыванием пациентов из испытаний вследствие возникновения любых побочных явлений.

Влияние различных факторов на эффективность и безопасность опиоидных анальгетиков пролонгированного действия

Согласно результатам одного исследования, у пациентов в возрасте старше 65 лет риск возникновения запора был выше при применении оксикодона пролонгированного действия по сравнению с фентанилом в форме трансдермальной терапевтической системы. Другая информация в отношении эффектов опиоидных анальгетиков пролонгированного действия в зависимости от возраста, пола, расы пациентов или типа хронической неонкологической боли практически отсутствует.

Сравнение гипогликемизирующих препаратов, включая новые, тиазолидиндионы и комбинации, при СД 2-го типа

В США зарегистрировано более 20 млн больных СД. При СД 1-го типа применяют инсулин, а для снижения уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2-го типа показаны различные пероральные гипогликемизирующие препараты. Последние включают препараты сульфонилмочевины и тиазолидиндионы. У ~70% пациентов с СД 2-го типа в конечном счете возникает необходимость в применении комбинирован-

ной терапии несколькими пероральными гипогликемизирующими препаратами с различным механизмом действия, в том числе в сочетании с инсулином (Deap L., 2011d).

Тиазолидиндионы — один из типов пероральных антидиабетических препаратов, которые можно применять в монотерапии, в сочетании с другими лекарственными средствами или в составе фиксированных комбинаций пероральных гипогликемизирующих препаратов (Deap L., 2011d).

В последние годы несколько новых антидиабетических препаратов одобрены для применения при СД 2-го типа — эксенатид, лираглутид, саксаглиптин, ситаглиптин и прамлинтид. От ставших уже традиционными пероральных гипогликемизирующих препаратов их отличают мишени терапевтического воздействия — различные рецепторы и гормоны (Deap L., 2011d). В систематическом обзоре D. Jonas и соавторов (2011) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 12 лекарственных средств, применяемых при лечении пациентов с СД, включая новые препараты, тиазолидиндионы и комбинированные препараты:

- 1) лираглутид (liraglutidum, liraglutide);
- 2) пиоглитазон (pioglitazonum, pioglitazone);
- 3) прамлинтид (pramlintidum, pramlintide);
- 4) розиглитазон (rosiglitazonum, rosiglitazone);
- 5) саксаглиптин (saxagliptinum, saxagliptin);
- 6) ситаглиптин (sitagliptinum, sitagliptin);
- 7) эксенатид (exenatidum, exenatide);
- 8) пиоглитазон + глимеирид;
- 9) пиоглитазон + метформин;
- 10) розиглитазон + глимеирид;
- 11) розиглитазон + метформин;
- 12) ситаглиптин + метформин.

С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в первоисточниках (Deap L., 2011d; Jonas D. et al., 2011).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные препараты, применяемые при лечении СД, относятся к группе A10B — Гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов (A10 — Антидиабетические препараты; A — Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Рассматриваемые в обзоре комбинированные антидиабетические препараты относятся к группе A10B D — Комбинация пероральных гипогликемизирующих препаратов (A10B D03 — Метформин и розиглитазон; A10B D04 — Глимеирид и розиглитазон; A10B D05 — Метформин и пиоглитазон; A10B D06 — Глимеирид и пиоглитазон; A10B D07 — Метформин и ситаглиптин).

Рассматриваемые в обзоре розиглитазон (A10B G02) и пиоглитазон (A10B G03)

относятся к группе A10B G — Тиазолидиндионы. Рассматриваемые в обзоре ситаглиптин (A10B H01) и саксаглиптин (A10B H03) относятся к группе A10B H — Ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors).

Остальные рассматриваемые в обзоре препараты относятся к группе A10B X — Прочие гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов. Это миметик инкретина — человеческого глюконоподобного пептида-1 (чГПП-1) — эксенатид (A10B X04) и аналог чГПП-1 лираглутид (A10B X07), а также агонист амилина прамлинтид (A10B X05).

Большинство из рассматриваемых в обзоре гипогликемизирующих препаратов выпускают в форме для перорального применения (таблеток). Исключение составляют лираглутид, прамлинтид и эксенатид, выпускаемые в форме раствора для инъекций.

Из сравниваемых в систематическом обзоре антидиабетических препаратов в Украине зарегистрированы лираглутид, пиоглитазон, саксаглиптин, ситаглиптин и ситаглиптин + метформин (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора D. Jonas и соавторов (2011) в отношении сравнительной эффективности и безопасности гипогликемизирующих препаратов, включая новые, тиазолидиндионы и комбинации, при СД 2-го типа представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2011d).

Сравнительная эффективность новых гипогликемизирующих препаратов

У взрослых пациентов с СД 2-го типа все новые антидиабетические препараты (эксенатид, лираглутид, прамлинтид, саксаглиптин и ситаглиптин) более эффективны в снижении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с плацебо.

Существующие на сегодняшний день данные о сравнительной эффективности новых гипогликемизирующих препаратов в целом оцениваются как слабые или умеренной силы доказательств. В отношении такого показателя, как снижение уровня HbA1c, установлено следующее:

- эффективность эксенатида сопоставима с таковой глибенкламида, розиглитазона и инсулина (на фоне приема пациентами обеих групп пероральных гипогликемизирующих препаратов), но несколько уступает лираглутиду;
- эффективность лираглутида выше таковой инсулина гларгин, розиглитазона, ситаглиптина и сопоставима или несколько выше таковой глимегирида;
- эффективность прамлинтида сопоставима с таковой аналога инсулина быстрого действия при применении в качестве дополнительного средства к терапии инсулином гларгин или инсулином детемир;
- эффективность ситаглиптина ниже таковой метформина и глипизиды, но ста-

тистически значимо не отличается от таковой розиглитазона при применении препаратов сочетанно с метформином;

- сравнительные данные по саксаглиптину отсутствуют.

Сравнительная безопасность новых гипогликемизирующих препаратов

У взрослых пациентов с СД 2-го типа частота возникновения гипогликемии при применении эксенатида была сопоставима с таковой при применении инсулина. Частота возникновения гипогликемии была ниже при применении лираглутида по сравнению с глимегиридом и эксенатидом (на уровне тенденции), а также при применении ситаглиптина по сравнению с глипизидом. Частота возникновения гипогликемии при применении ситаглиптина и саксаглиптина была сопоставимой с таковой при приеме плацебо.

Ни один из новых гипогликемизирующих препаратов не приводит к увеличению массы тела. В краткосрочных (до 6 мес) исследованиях установлена способность прамлинтида, эксенатида и лираглутида уменьшать массу тела, тогда как ситаглиптин и саксаглиптин представляются нейтральными в отношении этого показателя.

Сравнительная эффективность тиазолидиндионов

У пациентов с СД 2-го типа пиоглитазон и розиглитазон снижают уровень HbA1c примерно на 1%, что сопоставимо с эффективностью других пероральных гипогликемизирующих препаратов, таких как метформин и препараты сульфонилмочевины.

Сравнительная безопасность тиазолидиндионов

Риск возникновения гипогликемии при лечении тиазолидиндионами ниже по сравнению с препаратами сульфонилмочевины, но сопоставим с таковым при применении метформина.

При лечении пиоглитазоном и розиглитазоном масса тела увеличивается в той же степени, что и при применении препаратов сульфонилмочевины.

И пиоглитазон, и розиглитазон повышают риск возникновения сердечной недостаточности и отеков, а также переломов костей у женщин. Доказательства повышения риска смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений или других причин при лечении пиоглитазоном отсутствуют. Применение же розиглитазона ограничено или запрещено вследствие повышенного риска возникновения неблагоприятных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сравнительная эффективность комбинированной терапии

В отношении фиксированных комбинаций розиглитазон + метформин, розиглитазон + глимегирид, пиоглитазон + метформин, а также сочетанной терапии метформином и ситаглиптином установлена способность снижать HbA1c в большей степени, нежели монотерапия их составляющими.

Сравнение тиазолидиндионов

Наиболее распространенным типом СД является СД 2-го типа. Причиной повышения уровня глюкозы в крови при СД 2-го типа изначально является развитие резистентности тканей к действию инсулина. Однако в дальнейшем также возникает нарушение секреции инсулина. Лечение пациентов с СД 2-го типа включает соблюдение диеты, изменение образа жизни, а также коррекцию гипергликемии с помощью лекарственных средств. К последним в частности относятся такие пероральные гипогликемизирующие препараты, как тиазолидиндионы (Dean L., 2009).

Тиазолидиндионы снижают концентрацию глюкозы в крови несколькими путями. Это снижение синтеза глюкозы и усиление ее утилизации, повышение чувствительности тканей к инсулину и благоприятное влияние на бета-клетки поджелудочной железы. В настоящее время в США для применения при СД 2-го типа одобрены лишь два тиазолидиндиона — розиглитазон и пиоглитазон (Dean L., 2009).

В систематическом обзоре S.L. Norris и соавторов (2008a) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности двух тиазолидиндионов:

- 1) пиоглитазон (pioglitazone, pioglitazone);
- 2) розиглитазон (rosiglitazone, rosiglitazone).

С торговыми названиями препаратов можно ознакомиться в первоисточниках (Norris S.L. et al., 2008a; Dean L., 2009).

Согласно АТС-классификации розиглитазон (A10B G02) и пиоглитазон (A10B G03) относятся к группе A10B G — Тиазолидиндионы (A10B — Гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов; A10 — Антидиабетические препараты; A — Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Из рассматриваемых в обзоре тиазолидиндионов в Украине зарегистрирован пиоглитазон (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора S.L. Norris и соавторов (2008a) в отношении сравнительной эффективности и безопасности тиазолидиндионов представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2009).

Гипогликемизирующий эффект тиазолидиндионов

HbA1c является маркером долговременного контроля гликемии. Высокий уровень этого показателя отражает плохой контроль СД за последние 2–3 мес.

У пациентов с СД 2-го типа и пиоглитазон, и розиглитазон снижают уровень HbA1c примерно на 1%, что сопоставимо с эффектом других пероральных гипогликемизирующих препаратов, таких как метформин, глибенкламид и глимегирид.

Эффективность в профилактике осложнений СД

Оценить эффективность пиоглитазона и розиглитазона в профилактике осложнений СД между собой, а также по сравнению с другими пероральными гипогликемизирующими препаратами в настоящее время не представляется возможным из-за недостаточного количества данных.

Эффективность при предиабете и метаболическом синдроме

В настоящее время тиазолидиндионы не одобрены для лечения пациентов с предиабетом или метаболическим синдромом.

Недостаточное количество данных не позволяет определить преимущество какого-либо из тиазолидиндионов в отношении такого показателя, как масса тела у пациентов с предиабетом или метаболическим синдромом. Из-за недостатка доказательств также нельзя сравнить эффективность тиазолидиндионов в отношении таких показателей, как замедление прогрессирования патологического процесса, или профилактика возникновения СД.

Сравнительных данных в отношении способности тиазолидиндионов минимизировать факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний недостаточно. В одном исследовании выявлено положительное влияние пиоглитазона на показатели липидного обмена, более выраженное по сравнению с розиглитазоном. Однако в плацебо-контролируемых исследованиях эффекты препаратов в отношении показателей липидного обмена были смешанными. Сравнительные данные о влиянии тиазолидиндионов на артериальное давление отсутствуют, а в отношении массы тела и абдоминального ожирения — ограничены.

Безопасность тиазолидиндионов

По данным прямых сравнительных исследований, пиоглитазон и розиглитазон характеризуются одинаковыми побочными явлениями. Показатели частоты выбывания пациентов из плацебо-контролируемых испытаний из-за возникновения побочных явлений при применении пиоглитазона и розиглитазона также сопоставимы и значимо не отличались от таковых при приеме плацебо.

Частота возникновения отеков была выше при приеме обоих тиазолидиндионов по сравнению с плацебо, составляя 4% при лечении пиоглитазоном (95% доверительный интервал (ДИ) — 2–7%) и 8% — при лечении розиглитазоном (95% ДИ — 3–13%).

Сравнение с препаратами сульфонилмочевины

Препараты сульфонилмочевины (хлорпропамид, глипизид и др.) обладают способностью повышать секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы за счет их стимуляции.

Гипогликемия является опасным побочным эффектом терапии гипогликемизирующими препаратами. По данным од-

ного исследования, количество случаев гипогликемии было меньше при приеме пиоглитазона по сравнению с препаратами сульфонилмочевины. Данные четырех исследований в отношении частоты возникновения гипогликемии при применении розиглитазона по сравнению с препаратами сульфонилмочевины неоднозначны.

Недостаточное количество данных не позволяет сделать выводы о более высокой эффективности тиазолидиндионов по сравнению с препаратами сульфонилмочевины в отношении таких показателей, как улучшение качества жизни или возможность заниматься нормальной повседневной деятельностью.

Влияние различных факторов на эффективность и безопасность тиазолидиндионов

Вопрос о более высокой безопасности или эффективности какого-либо из тиазолидиндионов у пациентов пожилого возраста остается открытым. По данным не прямых сравнений пиоглитазон и розиглитазон одинаково эффективны в расовых/этнических подгруппах пациентов, хотя подавляющее большинство исследований проведены с участием представителей европеоидной расы.

Сравнительных данных об эффектах тиазолидиндионов у пациентов с СД и коморбидной патологией, например ишемической болезнью сердца, недостаточно.

Сравнение новых антидиабетических препаратов

В систематическом обзоре S.L. Norris и соавторов (2008b) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности трех новых антидиабетических препаратов:

- 1) прамлинтид (pramlintidum, pramlintide);
- 2) ситаглиптин (sitagliptin, sitagliptin);
- 3) эксенатид (exenatidum; exenatide).

Рассматриваемые препараты одобрены для применения при СД 2-го типа. Прамлинтид также одобрен в качестве дополнительного средства к терапии инсулином пациентов с СД 1-го типа (Deap L., 2010). С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в первоисточниках (Norris S.L. et al., 2008b; Deap L., 2010).

Согласно АТС-классификации, вышеприведенные препараты, применяемые при лечении СД, относятся к группе А10В — Гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов (А10 — Антидиабетические препараты; А — Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Ситаглиптин (А10В Н01) относится к группе А10В Н — Ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors).

Остальные два препарата относятся к группе А10В Х — Прочие гипогликемизи-

рующие препараты, за исключением инсулинов. Это миметик инкретина — чГПП-1 — эксенатид (А10В Х04) и агонист амилина прамлинтид (А10В Х05).

Ситаглиптин выпускается в форме таблеток, эксенатид и прамлинтид — в форме раствора для инъекций.

Из сравниваемых в систематическом обзоре новых антидиабетических препаратов в Украине зарегистрирован ситаглиптин (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора S.L. Norris и соавторов (2008b) в отношении сравнительной эффективности и безопасности новых антидиабетических препаратов представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2010).

Эффективность прамлинтида как дополнительного средства к терапии инсулином при СД 1-го типа

HbA1c является маркером долговременного контроля гликемии. Высокий уровень этого показателя отражает плохой контроль СД за последние 2–3 мес.

При применении прамлинтида (30 или 60 мкг на 1 прием пищи) в дополнение к инсулинотерапии, проводимой в режиме гибкого дозирования, у взрослых пациентов в одном плацебо-контролируемом исследовании не выявлено улучшения показателей HbA1c через 29 нед лечения. По данным другого подобного исследования, уровень HbA1c через 52 нед лечения в группе прамлинтид + инсулин был ниже на 0,27% по сравнению с группой плацебо + инсулин.

Незначительным было и улучшение показателей HbA1c у взрослых пациентов при дополнительном применении прамлинтида (60 мкг 3 или 4 раза в сутки) на фоне инсулинотерапии в режиме фиксированных доз (различия по сравнению с группой плацебо составляли 0,2–0,3%). Для взрослых пациентов, принимавших прамлинтид, в большей степени было характерно уменьшение массы тела по сравнению с исходной (в диапазоне от –0,4 до –1,3 кг) через 29 и 52 нед лечения, тогда у пациентов в группе плацебо наблюдали противоположную тенденцию — увеличение массы тела по сравнению с исходной (в диапазоне от +0,8 до +1,2 кг).

Безопасность прамлинтида как дополнительного средства к терапии инсулином при СД 1-го типа

Побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и отсутствие аппетита, чаще отмечали у взрослых пациентов группы прамлинтид + инсулин по сравнению с пациентами группы плацебо + инсулин. Случаи тяжелой гипогликемии чаще регистрировали у взрослых пациентов в первые 4 нед дополнительного применения прамлинтида на фоне инсулинотерапии, их частота в этой группе оставалась несколько повышенной через 1 год (52 нед) лечения по сравнению с пациентами группы плаце-

бо + инсулин. Данные в отношении детей отсутствуют.

Данных в отношении долгосрочных преимуществ и недостатков дополнительного применения прамлинтида недостаточно.

Эффективность прамлинтида как дополнительного средства к терапии инсулином при СД 2-го типа

У пациентов, получавших прамлинтид в качестве дополнительного средства к терапии инсулином гларгин, проводимой в режиме гибкого дозирования, уровень HbA1c через 16 нед был ниже на 0,35%, а масса тела — меньше на 2,3 кг по сравнению с соответствующими показателями у пациентов в группе плацебо + инсулин.

При дополнительном применении прамлинтида (90 или 120 мкг) на фоне инсулинотерапии в режиме фиксированных доз у взрослых пациентов через 1 год (52 нед) отмечали более выраженное по сравнению с группой плацебо + инсулин улучшение показателей HbA1c (различия между группами составляли от -0,13 до -0,4%) и уменьшение массы тела (различия между группами составляли от -1,1 до -1,85 кг).

Эффективность эксенатида как дополнительного средства при СД 2-го типа

У взрослых пациентов, принимавших различные пероральные гипогликемизирующие препараты, дополнительное применение эксенатида способствует улучшению уровня HbA1c в большей степени по сравнению с плацебо. Так, при введении препарата по 5 мкг 2 раза в сутки уровень HbA1c снижался на 0,6% (95% ДИ — от -0,8 до -0,4%), по 10 мкг 2 раза в сутки — на 1,0% (95% ДИ — от -1,2 до -0,8%).

У взрослых пациентов, принимавших различные пероральные гипогликемизирующие препараты, улучшение уровня HbA1c при дополнительном применении эксенатида (по 10 мкг 2 раза в сутки) было сопоставимо с таковым при дополнительном применении инсулина. Однако у лиц, принимавших пероральные гипогликемизирующие препараты на фоне инсулинотерапии, замена инсулина эксенатидом не способствовала улучшению уровня HbA1c.

Эффективность ситаглиптина при СД 2-го типа

Влияние ситаглиптина на уровень HbA1c сопоставимо с таковым глипизидом или метформина, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

При неадекватном контроле гликемии с помощью диеты и физических упражнений у взрослых пациентов начальная терапия комбинацией ситаглиптин + метформин (1 или 2 г/сут) способствует снижению HbA1c на 1,4–1,9% исходного уровня, что превышает эффекты монотерапии ситаглиптином (0,66%) или метформином в дозе 1 или 2 г/сут (0,82–1,13%).

При неадекватном контроле гликемии с помощью метформина у взрослых паци-

ентов эффективность дополнительного применения ситаглиптина (снижение уровня HbA1c) сопоставима с таковой дополнительного применения глипизидом или розиглитазоном. Масса тела у взрослых пациентов при лечении глипизидом на протяжении 52 нед или розиглитазоном на протяжении 18 нед увеличивалась, тогда как при лечении ситаглиптином — уменьшалась.

При неадекватном контроле гликемии двумя пероральными гипогликемизирующими препаратами у взрослых пациентов дополнительное применение ситаглиптина на протяжении 24 нед способствовало снижению уровня HbA1c на 0,6%, тогда как в группе плацебо наблюдали повышение уровня HbA1c на 0,3%

Безопасность новых антидиабетических препаратов при СД 2-го типа

В целом переносимость новых антидиабетических препаратов хорошая. Частота выбывания пациентов из испытаний из-за возникновения побочных эффектов была сопоставимой в группах прамлинтид + инсулин и плацебо + инсулин, а также при приеме ситаглиптина по сравнению с плацебо и эксенатида в низкой дозе (по 5 мкг 2 раза в сутки) по сравнению с плацебо. Но частота выбывания среди пациентов, получавших эксенатид в высокой дозе (по 10 мкг 2 раза в сутки), превышала таковую в группе плацебо.

Наиболее часто регистрируемым побочным явлением была тошнота. Ее чаще регистрировали в группе прамлинтид + инсулин по сравнению с группой плацебо + инсулин (частота снижалась после первых 4 нед лечения), а также при лечении взрослых пациентов эксенатидом по сравнению с инсулином или плацебо (частота снижалась после первых 8 нед лечения).

Тошнота не представляла серьезной проблемы у взрослых пациентов при применении ситаглиптина — риск возникновения тошноты, рвоты, боли в области живота и диареи при лечении препаратом был сопоставим с таковым при приеме плацебо.

Случаи гипогликемии наблюдали при применении всех трех препаратов. Эпизоды тяжелой гипогликемии чаще регистрировали в группе применения прамлинтида в высокой дозе в дополнение к инсулинотерапии по сравнению с группой плацебо + инсулин в течение первых 4 нед лечения, однако в дальнейшем различия между группами по этому показателю отсутствовали.

Гипогликемия чаще возникала у взрослых пациентов, получавших эксенатид в высокой дозе (по 10 мкг 2 раза в сутки), по сравнению с плацебо, но при более низкой дозе препарата (по 5 мкг 2 раза в сутки) различия между группами не были статистически значимыми. Частота возникновения гипогликемии у взрослых пациентов при лечении инсулином и эксенатидом была сопоставима. Наиболее часто гипогликемию регистрировали у взрослых пациентов, получавших эксенатид в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, по сравнению с группой плацебо + препараты сульфонилмочевины.

При применении ситаглиптина с препаратами сульфонилмочевины (такими как глипизид) риск возникновения гипогликемии повышался, при монотерапии ситаглиптином — не превышал такового в группе плацебо, при применении ситаглиптина с метформином — был ниже по сравнению с таковым при монотерапии глипизидом.

Влияние различных факторов на эффективность и безопасность новых антидиабетических препаратов

В целом возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) не оказывают влияния на терапевтические эффекты ситаглиптина у больных СД 2-го типа. В одном исследовании у взрослых пациентов латиноамериканского происхождения наблюдали несколько более выраженное снижение уровня HbA1c по сравнению с участниками других этнических групп.

При применении эксенатида степень снижения уровня HbA1c не зависела от возраста пациентов, равно как и частота возникновения гипогликемии не была выше в подгруппе пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Данные о влиянии других факторов недостаточно.

Данных о влиянии возраста и пола пациентов с СД 1-го и 2-го типа на безопасность и эффективность прамлинтида недостаточно.

Согласно результатам одного исследования применение прамлинтида в дополнение к инсулинотерапии у взрослых пациентов с СД 1-го типа препятствует увеличению массы тела у пациентов с ИМТ < 23 и способствует уменьшению массы тела у пациентов с ИМТ > 23 . В одном исследовании с участием взрослых пациентов с СД 2-го типа наблюдали несколько более выраженный терапевтический ответ при применении прамлинтида у чернокожих пациентов по сравнению с белокожими или латиноамериканцами.

Сравнение таргетных иммуномодуляторов

Таргетные, или молекулярно-нацеленные иммуномодуляторы (модификаторы биологического ответа) — относительно новый класс лекарственных средств, которые нашли применение при терапии у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися хроническими воспалительными и патологическими иммунными реакциями (ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника) (Dean L., 2012; Thaler K.J. et al., 2012).

Механизм действия этих препаратов заключается в селективном блокировании определенных звеньев каскада воспалительных и иммунных реакций. Например, абатацепт и алефацепт подавляют иммунный ответ, препятствуя активации Т-клеток, тогда как мишенью адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба является фактор некроза опухоли-альфа — медиатор воспалительного ответа (Dean L., 2012).

В систематическом обзоре K.J. Thaler и соавторов (2012) содержатся данные

о сравнительной эффективности и безопасности 12 таргетных иммуномодуляторов:

- 1) абатацепт (abatacept);
- 2) адалимумаб (adalimumabum, adalimumab);
- 3) алефацепт (alefaceptum, alefacept);
- 4) анакинра (anakinrum, anakinra);
- 5) голимумаб (golimumab);
- 6) инфликсимаб (infliximabum, infliximab);
- 7) натализумаб (natalizumabum, natalizumab);
- 8) ритуксимаб (rituximabum, rituximab);
- 9) тоцилизумаб (tocilizumabum, tocilizumab);
- 10) устекинумаб (ustekinumab);
- 11) цертолизумаб пегол (certolizumabum pegolum, certolizumab pegol);
- 12) этанерцепт (etanerceptum, etanercept).

С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в первоисточниках (Dean L., 2012; Thaler K.J. et al., 2012).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные таргетные иммуномодуляторы относятся к классу L — Антинеопластические и иммуномодулирующие средства (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Ритуксимаб (L01X C02) относится к группе L01 — Антинеопластические средства (L01X — Прочие антинеопластические средства; L01XC — Моноклональные антитела).

Остальные препараты относятся к группе L04 (L04A) — Иммуносупрессанты, из них:

- алефацепт (L04A A15), натализумаб (L04A A23) и абатацепт (L04A A24) — к подгруппе L04A A — Селективные иммуносупрессанты;
- этанерцепт (L04A B01), инфликсимаб (L04A B02), адалимумаб (L04A B04), цертолизумаб пегол (L04A B05) и голимумаб (L04A B06) — к подгруппе L04A B — Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа;
- анакинра (L04A C03), устекинумаб (L04A C05) и тоцилизумаб (L04A C07) — к подгруппе L04A C — Ингибиторы интерлейкина.

Из сравниваемых в систематическом обзоре таргетных иммуномодуляторов в Украине зарегистрированы адалимумаб, инфликсимаб, натализумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, устекинумаб (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора K.J. Thaler и соавторов (2012) в отношении сравнительной эффективности и безопасности таргетных иммуномодуляторов представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2012).

Сравнение при ревматоидном артрите

У взрослых пациентов с ревматоидным артритом установлена одинаковая эффективность абатацепта и инфликсимаба при применении на протяжении до 6 мес,

однако частота возникновения серьезных побочных явлений и инфекций ниже при применении абатацепта.

В отношении других препаратов существуют ограниченные доказательства, согласно которым частота ответов на лечение выше при применении адалимумаба по сравнению с инфликсимабом, а также этанерцепта по сравнению с абатацептом, анакинрой, инфликсимабом и тоцилизумабом. Различий между адалимумабом и этанерцептом не выявлено.

Прямых сравнительных исследований таргетных иммуномодуляторов при ювенильном идиопатическом артрите не проводили, однако существующие результаты небольших плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют об эффективности абатацепта, адалимумаба, этанерцепта, инфликсимаба и тоцилизумаба.

Сравнение при анкилозирующем спондилите

Эффективность адалимумаба, этанерцепта, голимумаба и инфликсимаба превышает таковую плацебо при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом средней степени тяжести и тяжелом. Согласно результатам непрямым сравнений, значимые различия между этими препаратами в отношении частоты ответов на лечение отсутствуют.

Сравнение при псориазе

У пациентов с псориазом таргетные иммуномодуляторы применяют как при поражении кожи (бляшковидный псориаз), так и суставов (псориазический артрит).

В плацебо-контролируемых испытаниях установлена эффективность адалимумаба, алефацепта, этанерцепта, инфликсимаба и устекинумаба при лечении бляшковидного псориаза средней и тяжелой степени. Результаты непрямым сравнений в отношении частоты ответов на лечение свидетельствуют об отсутствии значимых различий при применении адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба.

Сравнение при воспалительных заболеваниях кишечника

В плацебо-контролируемых испытаниях установлена эффективность в достижении ремиссии у взрослых пациентов с болезнью Крона средней и тяжелой степени при применении адалимумаба, цертолизумаба пегола, инфликсимаба и натализумаба.

Согласно ограниченным доказательствам, у взрослых пациентов с активным язвенным колитом эффективность инфликсимаба превышает таковую плацебо в достижении клинической ремиссии.

Сравнительная безопасность таргетных иммуномодуляторов

Данных в отношении сравнительной безопасности и отдаленных эффектов применения таргетных иммуномодуляторов недостаточно, что объясняется относительной новизной таких препаратов, как алефацепт, натализумаб и ритуксимаб.

В целом в плацебо-контролируемых испытаниях установлена хорошая пере-

носимость таргетных иммуномодуляторов. Однако при их применении возможно возникновение редких, но серьезных побочных явлений, таких как инфекции, злокачественные новообразования или гематологические нарушения. Наиболее часто регистрируемые побочные явления при применении таргетных иммуномодуляторов — реакции в месте инъекции и инфузионные реакции.

Частота возникновения побочных явлений при применении различных таргетных иммуномодуляторов в целом сопоставима. Согласно данным обзорных исследований и одного клинического испытания, риск возникновения побочных явлений при применении инфликсимаба превышает таковой абатацепта, адалимумаба и этанерцепта. В результате непрямым сравнений также установлен более высокий риск прекращения лечения из-за возникновения побочных явлений при применении инфликсимаба по сравнению с абатацептом, адалимумабом, этанерцептом и голимумабом.

Влияние различных факторов на безопасность и эффективность таргетных иммуномодуляторов

По данным непрямым сравнений, частота клинического ответа на лечение и безопасность таргетных иммуномодуляторов не зависят от возраста взрослых пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазическим артритом и бляшковидным псориазом. Однако в одном исследовании установлен лучший ответ на лечение этанерцептом и инфликсимабом у взрослых пациентов с ревматоидным артритом в возрасте моложе 65 лет.

Что касается побочных явлений, то в одном отчете зарегистрировано только более частое возникновение бактериальной пневмонии у 70-летних пациентов по сравнению с 50-летними.

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 2012 — лекарственные препараты (2012) Под ред. В.Н. Коваленко. 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).
- Юрьев К.Л. (2005) Ошибка, связанная с публикацией: глобальные последствия, или воплощение давней идеи создания всемирного метарегистра клинических испытаний. Укр. мед. часопис, 1(45): 134–137 (<http://www.umj.com.ua/article/721>); http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/45/pdf/365_rus.pdf).
- Юрьев К.Л. (2012) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Укр. мед. часопис, 6(92): 90–96 (<http://www.umj.com.ua/article/46417>).
- Юрьев К.Л. (2013) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть II.

Укр. мед. часопис, 1(93): 148–155 (<http://www.umj.com.ua/article/51715>).

Carson S., Thakurta S., Low A. et al. (2011) Drug Class Review: Long-Acting Opioid Analgesics: Final Update 6 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62335>).

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 Thiazolidinediones. In: Dean L. (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45593>).

Dean L. (2010) Comparing New Diabetes 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/NBK51074>).

Dean L. (2011a) Comparing Atypical Antipsychotics. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45584>).

Dean L. (2011b) Comparing Fingolimod with other MS 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/NBK82323>).

Dean L. (2011c) Comparing Long-Acting Opioids. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45581>).

Dean L. (2011d) Comparing newer drugs for diabetes, including combination 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/NBK54583>).

Dean L. (2012) Comparing Targeted Immune Modulators. In: L. Dean (2008–) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45572>).

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

Jonas D., Van Scoyoc E., Gerald K. et al. (2011) Drug Class Review on Newer Diabetes Medications, TZDs, and Combinations [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54209>).

McDonagh M. (2011) Drug Class Review: Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Single Drug Addendum: Fingolimod: Final Original Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65419>).

McDonagh M., Peterson K., Carson S. et al. (2010) Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs: Final Update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50583>).

Norris S.L., Carson S., Thakurta S. et al. (2008a) Drug Class Review: Thiazolidinediones: Final Report Update 1 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10739>).

Norris S.L., Lee N.J., Severance S. et al. (2008b) Drug Class Review: Newer Drugs for the Treatment of Diabetes Mellitus: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10605>).

Thaler K.J., Gartlehner G., Kien C. et al. (2012) Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK110098>).

Реферативна інформація

Материнское ношение детенышей: физиология взаимного комфорта



Чтобы успокоить своих кричащих детей, мамы обычно расхаживают с ними на руках, зная безотказность релаксирующего эффекта этого способа.

В новом исследовании, опубликованном 18 апреля 2013 г. в «Cell Press journal Current Biology», выявлено, что малыши автоматически успокаиваются в процессе материнского ношения, причем, эти реакции наблюдались и у детенышей мышей, и у детей человека.

В работе впервые показано, что релаксирующий ответ, который

дают малыши на процесс материнского ношения, является результатом скоординированной деятельности регуляторных механизмов центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и сенсомоторной систем.

Такой эволюционно закрепленный компонент взаимодействия между матерью и ребенком мог бы объяснить молодым родителям неизбежную и фрустрирующую реальность явления, когда спокойный и расслабленный ребенок снова начинает кричать, как только его положат в кроватку и лишат комфорта материнских рук.

По мнению ученых из Института мозга RIKEN (RIKEN Brain Science Institute), Япония, все детеныши млекопитающих, от мышей до людей, успокаиваются и расслабляются во время ношения их матерями. В то же время релаксирующий ответ малышей облегчает тяжесть ноши для матери и является взаимно благоприятным.

Иными словами, материнские руки являются наилучшим местом пребывания для малышей раннего возраста в эволюционном аспекте выживания обоих, поскольку матери обретают психофизиологический комфорт, когда их дети успокаиваются, и, таким образом, эволюционный механизм успокоения детей при материнском ношении является взаимовыгодным.

Мысль о весьма сходном механизме, имеющем место и у мышей, возникла у исследователей во время уборки

клеток лабораторных животных. Когда маленьких мышат очень осторожно переносили, так же, как это делали их мышиные мамы, они моментально прекращали двигаться и успокаивались, при этом они выглядели расслабленными, но не безжизненными, а компактно сгруппированными. Такой релаксирующий ответ маленьких мышат на процесс переноса был очень сходен с таковым у малышей человека.

Ученые выявили, что у малышей человека при материнском ношении частота сердечных сокращений моментально уменьшается. Когда была найдена возможность с помощью мини-электродов снять ЭКГ у мышат, был определен тот же эффект. И малыши человека, и мышата прекращают двигаться и пронзительно кричать во время материнского ношения.

Прослежен ответ у мышей в аспекте проприоцептивной реакции — способа восприятия информации о своем теле. Установлено, что определенные участки мозга и парасимпатической нервной системы являются ключевыми в обеспечении скоординированного ответа на процесс ношения.

Результаты имеют важный практический аспект для родителей, в том числе в предупреждении психотравмирования детей в раннем возрасте, поскольку, как считают ученые, могут помочь родителям воспринимать ситуацию с точки зрения ребенка.

Научное понимание такой реакции детей может уберечь родителей от неправильного восприятия возобновления детского плача и крика в качестве попыток малышей манипулировать родительским вниманием, как это утверждают многие родительские теории. Напротив, этот феномен должен интерпретироваться как нормальное следствие деятельности сенсомоторной деятельности детей раннего возраста.

При соответствующем понимании родителями этого процесса они будут меньше нервничать из-за детского крика, а дети, в свою очередь, будут иметь меньший риск получить психическую травму в раннем детском возрасте из-за недостатка тактильного общения с матерью.

Cell Press journal Current Biology (2013) From Mice to Humans, Comfort Is Being Carried by Mom. eScienceNews (<http://esciencenews.com/articles/2013/04/18/from.mice.humans.comfort.being.carried.mom>).

Ольга Федорова