

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

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

## Предисловие

Продолжаем знакомить читателей с данными кратких рефератов, составленных L. Deap (2008–2013) для проекта «Клинические вопросы и ответы» Национальной медицинской библиотеки США (PubMed Clinical Q&A) по результатам систематических обзоров 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; 2013а; б) были представлены общие сведения о проекте DERP и доказательные данные о сравнительной эффективности и безопасности новейших снотворных препаратов (1), триптанов (2), противозипелгических средств при применении по отличиям 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 (НПВП) (11), антихолинэргических средств при синдроме гиперактивного мочевого пузыря (12), препаратов для длительного контроля бронхиальной астмы (13), топических ингибиторов кальциневрина при атопическом дерматите (14) (Юрьев К.Л., 2013а), атипичных антипсихотиков (15), финголимода и других препаратов, модифицирующих течение рассеянного склероза (РС) (16), опиоидных анальгетиков пролонгированного действия при хронической неонкологической боли (17), гипогликемизирующих препаратов, включая новые, тиазолидиндионы и комбинации, при сахарном диабете 2-го типа (18), тиазолидиндионов (19), новых антидиабетических препаратов при сахарном диабете 1-го и 2-го типов (20), таргетных иммуномодуляторов (21) (Юрьев К.Л., 2013б).

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

- 1) ингибиторы протонного насоса (ИПН);
- 2) слабительные средства при хроническом запоре;
- 3) пегилированные интерфероны при хроническом вирусном гепатите С;
- 4) препараты, модифицирующие течение РС;
- 5) препараты, применяемые при расстройстве в виде гиперактивности с дефицитом внимания (РГДВ);
- 6) блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС);
- 7) статины или содержащие статин комбинированные препараты;
- 8) блокаторы бета-адренорецепторов (ББА);
- 9) антитромбоцитарные средства (антиагреганты).

В отношении сравниваемых в систематических обзорах лекарственных средств в статье приводятся русские, а также латинские и английские (в списках препаратов в круглых скобках при наличии) 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., 2008–2013).

## Сравнение ИПН

ИПН назначают при изжоге и других симптомах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), обычно после неуспешного применения мероприятий по модификации образа жизни и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, таких как ранитидин. Ингибируя протонный насос (фермент водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза — H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза) в парие-

тальных клетках слизистой оболочки желудка, препараты этой группы угнетают секрецию соляной кислоты и, таким образом, снижают кислотность и уменьшают количество желудочного сока (Dean L., 2010d).

ИПН также применяют при язве желудка бактериальной (*Helicobacter pylori*) или лекарственной (НПВП)-этиологии, а также для ускорения процессов заживления при эрозивном эзофагите (Dean L., 2010d).

В систематическом обзоре M.S. McDonagh и соавторов (2009а) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 6 ИПН:

- 1) лансопразол (lansoprazolum, lansoprazole);
- 2) омепразол (omeprazololum, omeprazole);
- 3) омепразол + натрия гидрокарбонат;
- 4) пантопразол (pantoprazolum, pantoprazole);
- 5) рабепразол (rabeprazololum, rabeprazole);
- 6) эзомепразол (esomeprazololum, esomeprazole).

Согласно унифицированной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — вышеприведенные препараты относятся к группе А02В С — Ингибиторы «протонного насоса» (А02В — Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; А02 — Препараты для лечения кислотозависимых заболеваний; А — Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Из сравниваемых в систематическом обзоре ИПН в Украине зарегистрированы препараты лансопразола, омепразола, пантопразола, рабепразола и эзомепразола (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора M.S. McDonagh и соавторов (2009а) в отношении сравнительной эффективности и безопасности ИПН пред-

ставлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2010d).

### Сравнительная эффективность ИПН при ГЭРБ

У взрослых пациентов с ГЭРБ, которым не проводили эндоскопию или у которых в результате эндоскопического исследования не выявлено эрозий, установлена одинаково высокая эффективность эзомепразола, пантопразола и рабепразола. Данных в отношении профилактики обострений заболевания недостаточно.

У взрослых пациентов с ГЭРБ и эрозивным эзофагитом:

- все ИПН при применении в сопоставимых дозах одинаково эффективны в отношении полного устранения симптомов через 4 нед лечения;
- все ИПН одинаково эффективны в отношении такого показателя, как период до устранения изжоги;
- не выявлено различий между омепразолом, лансопразолом, пантопразолом и рабепразолом в отношении такого показателя, как частота заживления эрозий через 4 и 8 нед лечения;
- при заболевании средней степени тяжести и тяжелом эзомепразол (40 мг/сут) был более эффективным по сравнению с омепразолом (20 мг/сут) и лансопразолом (30 мг/сут) в отношении заживления эрозий через 4 и 8 нед;
- не выявлено различий между омепразолом, лансопразолом и рабепразолом в отношении профилактики рецидива после излечения эзофагита.

Прямых сравнительных исследований ИПН при рефлюкс-эзофагите у детей не проводили.

### Сравнительная эффективность ИПН при язве желудка и двенадцатиперстной кишки

При язве двенадцатиперстной кишки проведены клинические испытания всех новых ИПН по сравнению с омепразолом — установлена их одинаковая эффективность в уменьшении выраженности симптомов и ускорении процессов заживления.

При язве желудка в клинических испытаниях изучали только эффективность рабепразола (10 и 20 мг) по сравнению с омепразолом (20 мг). В целом значимых различий между препаратами не выявлено. Облегчение симптомов было более выраженным при применении рабепразола в высокой дозе.

При язвенной болезни, ассоциируемой с *Helicobacter pylori*, частота эрадикации была сопоставимой при применении всех ИПН.

Меньше данных существует в отношении НПВП-индуцированных гастроудуоденальных язв. Терапевтическая эффективность омепразола и лансопразола в отношении симптомов заболевания и заживления язв была сопоставимой с таковой ранитидаина. У пациентов, регулярно применяющих НПВП, установлена одинаковая профилактическая эффективность пантопразола (20 и 40 мг) и омепразола (20 мг).

### Влияние дозы ИПН на исходы лечения

В результате сравнения применения одного и того же ИПН в высоких и низких дозах у взрослых пациентов с ГЭРБ установлено увеличение периода ремиссии заболевания при применении омепразола и рабепразола в высоких дозах. Этот показатель не изменялся при применении лансопразола в высоких и низких дозах. Данные в отношении эзомепразола противоречивые.

В исследованиях с применением эндоскопического контроля установлено повышение частоты ремиссии при применении рабепразола в высокой дозе, а также отсутствие различий в отношении этого показателя при применении омепразола и лансопразола в высоких и низких дозах.

В целом более высокая частота рецидива симптомов ассоциируется с более низкими дозами омепразола, лансопразола и рабепразола.

При сравнении различных режимов терапии ИПН установлено следующее:

- применение препаратов регулярно 1 раз в сутки более эффективно по сравнению с прерывистым режимом терапии («по необходимости» или 3 дня в неделю) в профилактике рецидивов эрозивного эзофагита или обострения его симптомов;
- применение препаратов регулярно 1 раз в сутки не более эффективно по сравнению с режимом терапии «по необходимости» у пациентов с неэрозивным эзофагитом в отношении таких исходов, как тяжесть симптомов и рецидив.

Применение ИПН регулярно 1 раз в сутки более эффективно по сравнению с аналогичным режимом применения ранитидаина в профилактике рецидивов эрозивного эзофагита или обострения симптомов ГЭРБ.

### Сравнительная безопасность ИПН

При краткосрочном применении различий между ИПН в отношении частоты возникновения побочных явлений не выявлено. Такие же данные существуют и в отношении долгосрочных эффектов, однако их количество меньше.

### Влияние различных факторов на безопасность и эффективность ИПН

Ограниченные доказательства свидетельствуют об отсутствии различий между ИПН в отношении частоты возникновения побочных явлений в зависимости от таких факторов, как возраст, пол и расовая принадлежность взрослых пациентов.

Недостаточное количество данных не позволяет оценить влияние этих характеристик пациентов на эффективность ИПН. В одном открытом исследовании у пациентов с эрозивным эзофагитом в возрасте старше 65 лет выявлен лучший ответ на лечение (повышение частоты заживления эрозий) при применении пантопразола (40 мг) и рабепразола (20 мг) по сравнению с омепразолом (20 мг).

### Сравнение слабительных средств при хроническом запоре

Хронический запор характеризуется наличием нарушений дефекации (частота дефекации менее 3 раз в неделю, чрезмерное натуживание во время актов дефекации, комковатый или твердый стул и другие) на протяжении не менее 12 нед. При наличии других симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как метеоризм и абдоминальная боль, запор может рассматриваться как одна из составляющих синдрома раздраженного кишечника (СРК) (Dean L., 2007a).

Ведение пациентов с запором обычно начинается с рекомендаций по изменению питания (например увеличение потребления жидкости) и образа жизни (например посещение туалета в определенное время). При отсутствии эффекта пациентам рекомендуют обогащение диеты пищевыми волокнами и простые слабительные средства. Если проблема сохраняется, а специфические причины запора не найдены, применяют различные фармакологические средства. Однако несмотря на высокую распространенность этой патологии и доступность в течение многих лет многочисленных слабительных средств, доказательных данных в отношении эффективности лекарственных средств при запоре, как правило, недостаточно (Dean L., 2007a).

В систематическом обзоре G. Gartlehner и соавторов (2007) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 7 слабительных лекарственных средств:

- 1, 2) докузат кальция и докузат натрия; INN — докузат натрия (docusatum patricum, docusate sodium), принятое в США название — docusate calcium;
- 3) лактулоза (lactulosem, lactulose);
- 4) лубипростон (lubiprostonum, lubiprostone);
- 5) макрогол (macrogolum, macrogol);
- 6) препараты из семян подорожника яйцевидного (блшного); INN — ispaghula (psylla seeds);
- 7) тегасерод (tegaserodum, tegaserod).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные препараты относятся к группе А06А (А06) — Слабительные средства (А — Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм), из них:

- докузат натрия (А06А А02) — к подгруппе А06А А (Слабительные средства, размягчающие каловые массы);
- препараты из семян подорожника яйцевидного (блшного) (А06А С01) — к подгруппе А06А С (Средства, увеличивающие объем кишечного содержания);
- лактулоза (А06А D11) и макрогол (А06А D15) — к подгруппе А06А D (Осмотические слабительные средства);
- лубипростон (А06А Х03) и тегасерод (А06А Х06) — к подгруппе А06А Х (Прочие слабительные средства) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).



Из рассматриваемых в систематическом обзоре слабительных средств в Украине зарегистрированы препараты лактулозы, макрогола, из семян подорожника (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора G. Gartlehnper и соавторов (2007) в отношении сравнительной эффективности и безопасности слабительных средств при хроническом запоре и СРК с преобладанием запоров у взрослых и детей представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2007a).

### Сравнение слабительных средств при хроническом запоре и СРК с преобладанием запора

При лечении взрослых пациентов с хроническим запором установлена эффективность макрогола. Меньшее количество доказательств подтверждает эффективность препаратов из семян подорожника. Наиболее сильные доказательства получены в отношении тегасерода — его эффективность продемонстрирована не только при хроническом запоре у взрослых, но также при запорах у взрослых и детей с СРК. Однако в настоящее время в США тегасерод не зарегистрирован (в марте 2007 г. препарат был изъят с фармацевтического рынка США в связи с высоким риском возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий). Данные в отношении лубипростона опубликованы лишь в рефератах.

Доказательные данные в отношении эффективности докузата натрия и лактулозы при хроническом запоре у взрослых отсутствуют. Не проводятся также исследования по оценке эффективности слабительных средств при хроническом запоре у детей.

Прямые сравнительные исследования двух слабительных препаратов немногочисленны и полны методологических недостатков. Их результаты демонстрируют более высокую эффективность макрогола по сравнению с лактулозой у взрослых и детей, а также по сравнению с препаратами из семян подорожника у взрослых. Эффективность докузата натрия была сопоставима с таковой препаратов из семян подорожника у взрослых пациентов.

Не выявлено исследований по оценке эффективности докузата натрия, лактулозы, макрогола и препаратов из семян подорожника при СРК.

### Зависит ли эффективность слабительных средств от продолжительности лечения?

В настоящее время недостаточное количество данных не позволяет оценить, насколько продолжительность применения слабительных средств влияет на эффективность лечения у пациентов с хроническим запором, а также определить время замены препарата при отсутствии ответа на лечение.

Продолжительность включенных в систематический обзор исследований со-

ставляла от 2 до 12 нед. Эффективность терапевтических вмешательств в коротких и длительных испытаниях была сопоставимой. А исследований, ставящих целью определить время замены препарата при отсутствии ответа на лечение, не выявлено.

### Сравнительная безопасность слабительных средств

Доказательные данные по этому вопросу выявлены лишь в отношении некоторых анализируемых препаратов, характеризуются в целом низким качеством и должны интерпретироваться с осторожностью.

У взрослых пациентов с хроническим запором или с запором при СРК переносимость макрогола и препаратов из семян подорожника была хорошей при отсутствии значимых различий в отношении побочных явлений. Переносимость и безопасность макрогола и препаратов из семян подорожника сравнивали с лактулозой: при применении макрогола частота возникновения метеоризма и абдоминальной боли была ниже по сравнению с лактулозой, но чаще регистрировали диарею; при лечении препаратами из семян подорожника частота диареи была ниже по сравнению с лактулозой, но чаще регистрировали отзывы о неприятном вкусе препаратов.

Установлена хорошая переносимость макрогола при лечении детей, наиболее часто регистрируемым побочным эффектом была диарея. Сравнительные данные в отношении побочных явлений при лечении лактулозой и макроголом противоречивые, однако ни одно из зарегистрированных побочных явлений не было тяжелым.

### Влияние различных факторов на безопасность и эффективность слабительных средств

Доказательные данные о влиянии пола, возраста, этнической принадлежности пациентов и коморбидной патологии на безопасность и эффективность слабительных средств ограничены (лубипростон) или отсутствуют (докузат натрия, лактулоза, лубипростон, макрогол, препараты из семян подорожника, тегасерод).

### Сравнение пегилированных интерферонов при хроническом вирусном гепатите С

У >85% людей, инфицированных вирусом гепатита С (hepatitis C virus — HCV), развивается хроническая форма инфекции. Диагноз хронического гепатита С устанавливают на основании определения рибонуклеиновой кислоты (РНК) HCV в сыворотке крови в течение >6 мес (Deap L., 2007b).

Хроническая HCV-инфекция может протекать по-разному, но чаще всего она характеризуется длительным, на протяжении многих лет, бессимптомным течением

вплоть до развития таких тяжелых осложнений, как цирроз, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома. Важным предиктором клинического исхода является специфический генотип HCV. Для генотипа 1, наиболее распространенного в США (75% пациентов), характерен наихудший ответ на противовирусную терапию (Deap L., 2007b).

Рекомендованным противовирусным лечением пациентов с хроническим гепатитом С является двойная терапия пегилированным (то есть соединенным с полиэтиленгликолем с целью снижения почечного клиренса) интерфероном и рибавирином. Ответом на лечение (вирусологическим) считают элиминацию вирусной РНК из сыворотки крови пациента. Устойчивый вирусологический ответ на лечение определяют как отсутствие у больных РНК HCV в сыворотке крови через 6 мес после окончания лечения. Считают, что достижение устойчивого вирусологического ответа на лечение способствует снижению частоты возникновения тяжелых осложнений хронического гепатита С. Вместе с тем двойная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином доступна относительно недавно, что не позволяет пока оценить ее влияние на отдаленные клинические исходы (Deap L., 2007b).

В систематическом обзоре R. Chou и соавторов (2007) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности двух пегилированных интерферонов — альфа-2а и альфа-2b:

- 1) пегинтерферон альфа-2а (peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a);
- 2) пегинтерферон альфа-2b (peginterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2b).

Согласно АТС-классификации, пегинтерферон альфа-2а (L03A B11) и пегинтерферон альфа-2b (L03A B10) относятся к группе L03 (L03A) — «Иммуностимуляторы» класса L — «Антинеопластические и иммуномодулирующие средства» (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

В Украине зарегистрированы препараты обоих пегилированных интерферонов (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора R. Chou и соавторов (2007) в отношении сравнительной эффективности и безопасности пегилированных интерферонов при хроническом гепатите С представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2007b).

### Сравнительная эффективность пегинтерферонов

Данные по этому вопросу ограничены. Результаты непрямого сравнения свидетельствуют об отсутствии значимых различий в эффективности терапии пегинтерфероном альфа-2а + рибавирином и пегинтерфероном альфа-2b + рибавирином в отношении элиминации РНК HCV из сыворотки крови пациентов.

### Зависит ли эффективность пегинтерферонов от дозы и продолжительности лечения?

Прямых сравнительных исследований по оценке эффектов двух пегинтерферонов в зависимости от дозы или продолжительности лечения не проводили.

Оптимальная доза пегинтерферона альфа-2b в составе двойной терапии (в сочетании с рибавирином) составляет 1,5 мкг/кг массы тела в неделю. Эта доза утверждена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA). Применение препарата в других дозах не было более эффективным в достижении устойчивого вирусологического ответа.

Публикаций о сравнительной эффективности различных доз пегинтерферона альфа-2a не выявлено. Практически во всех клинических испытаниях препарат применяли в утвержденной FDA дозе — 180 мкг/нед.

У пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1 двойная терапия на протяжении 48 нед представляется более эффективной по сравнению с более короткими курсами. С другой стороны, у больных с HCV-инфекцией генотипа 2 или 3 более короткие курсы терапии могут оказаться достаточными. Например, у пациентов с быстрым ответом на лечение эффективность терапии продолжительностью 12 нед сопоставима с таковой терапии продолжительностью 24 нед.

### Как влияет дополнительное применение рибавирина на безопасность и переносимость пегинтерферонов?

Результаты непрямого сравнительного анализа свидетельствуют об отсутствии значимых различий в отношении побочных явлений или частоты выбывания пациентов из испытаний из-за возникновения побочных явлений при применении пегинтерферона альфа-2a или пегинтерферона альфа-2b. Интерпретация данных по этому вопросу затруднена из-за различий в отношении включенных в клинические испытания пациентов и неадекватного представления результатов исследований.

### Влияние различных факторов на безопасность и эффективность терапии пегинтерферонами и рибавирином

Практически отсутствуют данные, которые позволили бы оценить влияние на эффективность или безопасность пегинтерферонов таких факторов, как расовая принадлежность пациентов с хроническим гепатитом С, их пол, возраст, а также исходная тяжесть заболевания (например более высокая вирусная нагрузка, более выраженный фиброз или воспаление), наличие ожирения или коморбидной патологии (например коинфекция с вирусом иммунодефицита человека).

### Сравнение препаратов, модифицирующих течение 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., 2011a).

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

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 (Dean L., 2011a).

В систематическом обзоре B. Smith и соавторов (2010) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности препаратов модифицирующей терапии РС (5 лекарственных веществ, 7 препаратов различных производителей). Их список представлен ниже с указанием торговых названий согласно первоисточникам [в квадратных скобках] (Dean L., 2011a; Smith B. et al., 2010):

- 1) глатирамер ацетат (glatiramer acetate, glatiramer acetate) [Coraхone];
- 2) интерферон бета-1a (interferonum beta, interferon beta-1a) [Avonex, Avonex PS; Rebif];
- 3) интерферон бета-1b (interferonum beta, interferon beta-1b) [Betaseron; Extavia];
- 4) митоксантрон (mitoxantrone, mitoxantrone) [Novantrone];
- 5) натализумаб (natalizumabum, natalizumab) [Tysabri].

Согласно АТС-классификации рассматриваемые в систематическом обзоре препараты модифицирующей терапии РС относятся к классу L — Антинеопластические и иммуномодулирующие средства, из них:

- митоксантрон (L01D B07) — к группе L01 (Антинеопластические средства);
- интерферон бета-1a (L03A B07), интерферон бета-1b (L03A B08) и глатирамер ацетат (L03A X13) — к группе L03 (Иммуностимуляторы);

- натализумаб (L04A A23) — к группе L04 (Иммуносупрессанты) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

В Украине зарегистрированы препараты всех лекарственных веществ, рассматриваемых в систематическом обзоре B. Smith и соавторов (2010), но не все препараты из вышепредставленного списка их торговых названий (отсутствуют Betaseron, Extavia и Novantrone) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора B. Smith и соавторов (2010) в отношении сравнительной эффективности и безопасности препаратов, модифицирующих течение РС, представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2011a).

### Сравнительная эффективность при РС

У пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС Avonex (интерферон бета-1a) менее эффективен по сравнению с препаратами Rebif (интерферон бета-1a) и Betaseron (интерферон бета-1b) для профилактики обострений (снижения их частоты). Убедительные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности препаратов Rebif (интерферон бета-1a) и Avonex (интерферон бета-1a) в замедлении прогрессирования заболевания. Сравнительные данные об эффективности препаратов Betaseron (интерферон бета-1b) и Avonex (интерферон бета-1a) в отношении замедления прогрессирования РС противоречивые — в одном испытании установлена более высокая эффективность препарата Betaseron (интерферон бета-1b) в отношении этого исхода, однако при отсутствии различий между препаратами в отношении оценок инвалидности.

Не выявлено различий при сравнении эффективности препарата Coraхone (глатирамер ацетат) с таковой препаратов Rebif (интерферон бета-1a) и Betaseron (интерферон бета-1b) в отношении таких исходов, как частота обострений и прогрессирование заболевания.

Результатов прямых сравнительных исследований препаратов модифицирующей терапии при других типах течения РС не выявлено. Прямых исследований натализумаба и митоксантрона в сравнении с другими препаратами модифицирующей терапии РС не проводили.

### Сравнительная эффективность при клинически изолированном синдроме

По данным плацебо-контролируемых испытаний вероятность развития РС у пациентов с клинически изолированным синдромом снижалась при применении следующих препаратов: Avonex (интерферон бета-1a), Betaseron (интерферон бета-1b), Coraхone (глатирамер ацетат) и Rebif (интерферон бета-1a).

Исследований с применением препаратов Novantrone (митоксантрон) и Tysabri



(натализумаб) у пациентов с клинически изолированным синдромом не выявлено.

### Сравнительная безопасность

Частота побочных явлений при применении интерферонов сопоставима. Часто регистрируют повышение активности печеночных ферментов, которое, однако, в большинстве случаев является преходящим и бессимптомным. При применении препарата Авопех (интерферон бета-1а) частота возникновения реакций в месте инъекции наименьшая — 9% по сравнению с ≈60% при применении препаратов Betaseron (интерферон бета-1b) и Rebif (интерферон бета-1а), однако почти в 2 раза чаще наблюдается гриппоподобный синдром.

Данных в отношении других побочных явлений недостаточно. Частота возникновения депрессии была ниже при применении препарата Rebif (интерферон бета-1а) по сравнению с другими интерферонами. При применении митоксантрона зарегистрированы случаи острой лейкемии (у 2 из 1620 пациентов) и кардиотоксичности (0,15%), а при применении натализумаба — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (0,001%).

### Влияние различных факторов на безопасность и эффективность

По данным обсервационных исследований, применение интерферонов бета или глатирамера ацетата у женщин в период беременности не сопровождается повышением риска возникновения побочных явлений, однако недостаточное количество доказательств все же не позволяет сделать вывод о безопасности применения препаратов модифицирующей терапии РС в период беременности.

В одном исследовании установлено, что при лечении препаратами Авопех (интерферон бета-1а) и Rebif (интерферон бета-1а) частота обострений РС у afro-американцев превышала таковую у белых пациентов.

Есть некоторые свидетельства того, что ответ на лечение интерферонами бета и глатирамером ацетатом различается у мужчин и женщин, но отсутствуют доказательства того, что это различие отражает преимущество одного препарата перед другим.

### Сравнение препаратов, применяемых при РГДВ

РГДВ (син.: гиперактивное расстройство с дефицитом внимания, синдром дефицита внимания/гиперактивности; англ.: Attention Deficit Hyperactivity Disorder — ADHD) — наиболее часто диагностируемое поведенческое расстройство в детском и подростковом возрасте. Оно характеризуется наличием стойких симптомов нарушения внимания (невнимательности), импульсивности или гиперактивности. Симптомы впервые появляются в возрасте младше 7 лет и могут сохраняться во взрослом возрасте (Deap L., 2010c).

Медикаментозное лечение при РГДВ предполагает применение стимуляторов

ЦНС и других препаратов, не являющихся таковыми. В настоящее время доступно большое количество стимуляторов ЦНС замедленного высвобождения, а также новых препаратов, не являющихся психостимуляторами, однако критерии выбора препарата для лечения детей и взрослых с РГДВ не определены (Deap L., 2010c).

Цель систематического обзора M.S. McDonagh и соавторов (2009b) — идентифицировать и оценить сравнительные данные в отношении эффективности и безопасности стимуляторов ЦНС и атомоксетина у детей и взрослых с РГДВ, включая различные подгруппы пациентов (Deap L., 2010c). В обзоре содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 8 препаратов, применяемых при РГДВ:

- 1) атомоксетин (atomoxetine, atomoxetine);
- 2) дексамфетамин (dexamfetaminum, dexamfetamine) [принятое в США название — dextroamphetamine];
- 3) дексметилфенидат (dexmethylphenidatum, dexmethylphenidate);
- 4) лиздексамфетамин (lisdexamfetaminum, lisdexamfetamine);
- 5) метамфетамин (metamfetaminum, metamfetamine);
- 6) метилфенидат (methylphenidatum, methylphenidate);
- 7) модафинил (modafinilum, modafinil);
- 8) препараты из смеси солей амфетамина — амфетамина аспартата, амфетамина сульфата, декстроамфетамина сахара, декстроамфетамина сульфата.

Согласно АТС-классификации вышеприведенные препараты относятся к подгруппе N06B A — Симпатомиметики центрального действия (N06B — Психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме нарушения внимания и гиперактивности (ADHD), и ноотропные средства; N06 — Психоаналептики; N — Средства, действующие на нервную систему) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Из рассматриваемых в систематическом обзоре препаратов, применяемых при РГДВ, в Украине зарегистрирован атомоксетин (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора M.S. McDonagh и соавторов (2009b) в отношении сравнительной эффективности и безопасности 8 препаратов, применяемых при РГДВ, представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2010c).

### Сравнительная эффективность у детей

У детей в возрасте 6–12 лет не выявлено четких доказательств различия в эффективности метилфенидата в форме замедленного высвобождения лекарственного вещества (sustained release — SR), препаратов из смеси солей амфетамина, дексамфетамина и атомоксетина по сравнению с метилфенидатом в форме немед-

ленного высвобождения (immediate release — IR). Противоречивые преимущества продемонстрированы в отношении некоторых оценок исходов при применении метилфенидата в форме замедленного (осмотического) высвобождения (Osmotic Release Oral System — OROS) и препаратов из смеси солей амфетамина по сравнению с метилфенидатом в форме немедленного высвобождения.

Доказательств в отношении детей в возрасте 3–5 лет недостаточно. Существуют противоречивые данные в отношении эффективности краткосрочного применения метилфенидата IR, а также сведения о задержке роста при длительном применении препарата.

Результаты других сравнительных исследований эффективности препаратов, применяемых у детей и подростков с РГДВ, — см. полный текст систематического обзора M.S. McDonagh и соавторов (2009b).

### Сравнительная безопасность у детей

В отношении побочных явлений различий при краткосрочном применении метилфенидата IR и SR не выявлено.

В отличие от метилфенидата IR, дексамфетамин IR сдерживал прибавку массы тела в первые 1–2 года применения, однако через 2 года различия между препаратами в отношении этого показателя нивелировались. Эффекты атомоксетина и метилфенидата IR в отношении этого показателя сопоставимы.

Существуют противоречивые данные о преходящей задержке роста при применении метилфенидата (IR, OROS) и атомоксетина.

По сравнению с психостимуляторами при применении атомоксетина в целом чаще регистрировали рвоту, сонливость в дневное время, тошноту и анорексию, но реже — головную боль.

Частота возникновения таких побочных эффектов, как бессонница и снижение аппетита, статистически значимо не отличалась при применении различных психостимуляторов и атомоксетина, однако значения этого показателя в отношении отдельных препаратов отличались существенной вариабельностью.

Частота побочных явлений при применении модафинила была сопоставима с таковой метилфенидата IR.

У подростков и взрослых лиц молодого возраста не выявлено связи между злоупотреблением алкоголем, наркотической зависимостью и токсикоманией, курением, с одной стороны, и применением в детстве стимуляторов ЦНС в связи с РГДВ, с другой (с учетом поправки на наличие коморбидного расстройства поведения).

### Влияние различных факторов на эффективность и безопасность у детей

В большинстве случаев данные по этому вопросу получены в отношении мальчиков европеоидной расы. Анализ существующих данных свидетельствует о том,

что лиздексамфетамин может быть менее эффективным у девочек и у детей неевропеоидной расы.

При наличии у детей коморбидной психопатологии, часто сочетающейся с РГДВ, ограниченные доказательства свидетельствуют о преимуществе применения следующих препаратов: атомоксетина — при оппозиционном расстройстве неповиновения (оппозиционно-вызывающем расстройстве), метилфенидата IR — при расстройстве в виде тика, препарата из смеси солей амфетамина IR или метилфенидата IR — при биполярном расстройстве.

### Сравнительная эффективность и безопасность у взрослых

В прямых сравнительных исследованиях у взрослых эффекты дексамфетамина IR и модафинила были сопоставимыми. В краткосрочных плацебо-контролируемых испытаниях установлена терапевтическая эффективность при РГДВ атомоксетина, дексамфетамина (немедленного и замедленного высвобождения), метилфенидата (немедленного и замедленного высвобождения), лиздексамфетамина и препаратов из смеси солей амфетамина (немедленного и замедленного высвобождения), а также получены ограниченные доказательства в отношении лучшего ответа на лечение психостимуляторами короткого действия по сравнению с таковыми пролонгированного действия. В отношении исходов, связанных с улучшением вождения, установлена эффективность метилфенидата IR и неэффективность атомоксетина по сравнению с плацебо.

Что касается переносимости препаратов, применяемых при РГДВ, у взрослых, то наиболее частыми побочными эффектами были бессонница и потеря аппетита. Не выявлено надежных доказательств лучшей переносимости какого-либо препарата группы психостимуляторов или атомоксетина по сравнению с психостимуляторами.

### Сравнение блокаторов РАС

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II (БРА) и прямые ингибиторы ренина применяют при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью (СН), диабетической нефропатией и хронической болезнью почек. И хотя точные механизмы действия препаратов этих трех групп различаются, все они являются блокаторами РАС (Dean L., 2010a).

Первыми из блокаторов РАС были разработаны ИАПФ, механизм действия которых заключается в торможении превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Однако другим эффектом ИАПФ является повышение в организме человека концентрации брадикинина, что является причиной возникновения такого характерного побочного эффекта, как

сухой кашель. В качестве альтернативы ИАПФ в последующем были разработаны препараты, блокирующие АТ<sub>1</sub>-рецепторы ангиотензина II (БРА), применение которых также ингибирует РАС, но не сопровождается накоплением брадикинина и появлением обусловленного этим сухого кашля. И, наконец, совсем недавно в клиническую практику внедрен препарат нового класса блокаторов РАС — прямых ингибиторов ренина, которые препятствуют образованию ангиотензина I — предшественника ангиотензина II (Dean L., 2010a).

В настоящее время в США зарегистрированы 11 ИАПФ, 7 БРА и 1 прямой ингибитор ренина (Dean L., 2010a).

В систематическом обзоре S. Norris и соавторов (2010) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 19 блокаторов РАС:

I. Прямые ингибиторы ренина:

1) алискирен\* (aliskiren, aliskiren)

[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»)].

II. БРА:

2) вальсартан\* (valsartanum, valsartan);

3) ирбесартан\* (irbesartanum, irbesartan);

4) кандесартан\* (candesartanum, candesartan);

5) лозартан\* (losartanum, losartan);

6) ольмесартана медоксомил\* (olmesartanum medoxomilum, olmesartan medoxomil);

7) тельмизартан\* (telmisartanum, telmisartan);

8) эпросартан\* (eprosartanum, eprosartan).

III. ИАПФ

9) беназеприл (benazeprilum, benazepril);

10) каптоприл\* (captoprilum, captopril);

11) лизиноприл\* (lisinoprilum, lisinopril);

12) моэксиприл\* (moexiprilum, moexipril);

13) периндоприл\* (perindoprilum, perindopril);

14) рамиприл\* (ramiprilum, ramipril);

15) трандолаприл (trandolaprilum,trandolapril);

16) фозиноприл\* (fosinoprilum, fosinopril);

17) хинаприл\* (quinaprilum, quinapril);

18) цилазаприл (cilazaprilum, cilazapril);

19) эналаприл\* (enalaprilum, enalapril).

Согласно АТС-классификации вышеприведенные блокаторы РАС относятся к группе С09 — Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (С — Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему), из них:

- прямой ингибитор ренина алискирен относится к подгруппе С09ХА — Ингибиторы ренина (С09Х — Прочие средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему);
- БРА относятся к подгруппе С09С А (С09С) — Простые препараты антагонистов ангиотензина II;

- ИАПФ относятся к подгруппе С09А А — Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента монокомпонентные (С09А — Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора S. Norris и соавторов (2010) в отношении сравнительной эффективности и безопасности блокаторов РАС представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2010a).

### Сравнительная эффективность блокаторов РАС

ИАПФ и БРА обладают сопоставимыми эффектами в отношении таких важных исходов, как снижение риска кардиоваскулярных событий и смерти, а также улучшение функции почек и показателей качества жизни. Эти данные получены как при комбинированной терапии ИАПФ и БРА, так и при применении препаратов этих классов отдельно. Преимущество применения ИАПФ и БРА продемонстрированы в когортах пациентов с ИБС, АГ, диабетической и недиабетической протеинурией, хронической болезнью почек. Результатов прямых сравнений эффективности алискирена с таковой ИАПФ или БРА не выявлено.

Более подробные результаты сравнения эффективности алискирена, БРА и ИАПФ суммированы в табл. 7 резюме систематического обзора (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47115>).

### Сравнительная безопасность блокаторов РАС

В целом кашель и выбывание пациентов из испытаний регистрировали реже при применении БРА по сравнению с ИАПФ. Снижения артериального давления чаще удавалось достичь при сочетанном применении БРА и ИАПФ. Результатов прямых сравнений безопасности алискирена с таковой ИАПФ или БРА не выявлено.

### Сравнительная эффективность и безопасность алискирена

В систематическом обзоре представлены данные о двух испытаниях алискирена:

- у пациентов с СН и АГ, получавших ИАПФ или БРА, дополнительное применение алискирена не приводило к значимым изменениям уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с плацебо, значимо не различались также частота побочных явлений и выбывания пациентов из испытаний в группах активного вмешательства и плацебо;
- у лиц с диабетической нефропатией, получавших лозартан, дополнительное применение алискирена было значимо эффективнее плацебо в снижении соотношения альбумин/креатинин в моче и увеличение количества пациентов, достигших снижения альбуминурии на  $\geq 50\%$ , но не приво-



дило к значимому снижению риска смерти. Алискирен и плацебо значимо не различались в отношении риска выбывания пациентов из испытаний или каких-либо других оценок безопасности.

### Влияние различных факторов на эффективность и безопасность блокаторов PАС

При СН не выявлено значимых различий между эффектами ИАПФ и БРА в зависимости от возраста пациентов, фракции выброса левого желудочка и степени тяжести этой патологии. Однако среди лиц, ранее получавших терапию ББА, риск комбинированных исходов смерть от всех причин + частота госпитализаций и смерть от СН + частота госпитализаций был значимо выше при применении лозартана по сравнению с каптоприлом.

При АГ частота возникновения кашля была значимо ниже при лечении эпрозартаном по сравнению с зналаприлом, вне зависимости от возраста пациентов (старше или моложе 65 лет) и их расовой принадлежности (негроидной и др.).

При диабетической нефропатии дополнительное к лозартану применение алискирена было значимо эффективнее плацебо в улучшении функции почек (снижение соотношения альбумин/креатинин) вне зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности пациентов.

Данных в отношении хронической болезни почек и недиабетической протеинурии недостаточно.

### Сравнение статинов или содержащих статин комбинированных препаратов\*\*

Повышенный уровень холестерина (ХС), в частности высокий уровень «плохого ХС», известного как ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), — важный фактор риска развития ИБС. У пациентов, нуждающихся в медикаментозном лечении для снижения уровня ХС ЛПНП, препаратами первой линии являются статины — ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктаза, катализирующего одну из ранних стадий биосинтеза ХС. В США в настоящее время зарегистрированы 6 статинов, а также 3 комбинированных препарата, содержащих фиксированные дозы статина и другого гиполипидемического средства — ниацина (*син.*: никотиновая кислота, витамин В<sub>3</sub>) в форме замедленного высвобождения (в основе гиполипидемического действия лежат различные механизмы) или эзетимиба (снижает абсорбцию ХС в кишечнике) (Dean L., 2010e).

В систематическом обзоре М.Е.В. Smith и соавторов (2009) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 9 препаратов — 6 монокомпонентных статинов и 3 фиксированных комбинаций

статинов с ниацином замедленного высвобождения или эзетимибом:

- 1) аторвастатин (atorvastatinum, atorvastatin);
- 2) ловастатин (lovastatinum, lovastatin);
- 3) правастатин (pravastatinum, pravastatin);
- 4) розувастатин (rosuvastatinum, rosuvastatin);
- 5) симвастатин (simvastatinum, simvastatin);
- 6) флувастатин (fluvastatinum, fluvastatin);
- 7) ловастатин и никотиновая кислота (lovastatin and nicotinic acid);
- 8) симвастатин и никотиновая кислота;
- 9) симвастатин и эзетимиб (simvastatin and ezetimibe).

Согласно АТС-классификации вышепредставленные статины относятся к подгруппе С10А А — Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (С10А — Гиполипидемические препараты, монокомпонентные; С10 — Гиполипидемические средства; С — Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему). Содержащие статин комбинированные препараты относятся к подгруппе С10В А — Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с прочими гиполипидемическими средствами, комбинации) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Из рассматриваемых в систематическом обзоре препаратов в Украине зарегистрированы все монокомпонентные статины и отсутствуют фиксированные комбинации (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора М.Е.В. Smith и соавторов (2009) в отношении сравнительной эффективности и безопасности статинов и содержащих статин фиксированных комбинированных препаратов представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2010e).

### Эффективность в снижении уровня ХС ЛПНП

Все статины способны снижать уровень ХС ЛПНП на  $\leq 35\%$ .

Снижать уровень ХС ЛПНП на  $\leq 50\%$  способны следующие препараты:

- аторвастатин  $\geq 20$  мг;
- ловастатин 80 мг;
- розувастатин  $\geq 10$  мг;
- симвастатин  $\geq 20$  мг;
- симвастатин и эзетимиб  $\geq 10/10$  мг;
- ловастатин и никотиновая кислота 40/1000 или 40/2000 мг.

Эффективность комбинированного препарата симвастатин + эзетимиб в снижении уровня ХС ЛПНП превышает таковую монокомпонентного статина.

Снижать уровень ХС ЛПНП на  $>50\%$  способны следующие препараты:

- аторвастатин 40 или 80 мг;
- розувастатин  $\geq 20$  мг;
- симвастатин и эзетимиб 40/10 и 80/10 мг.

Вероятность снижения уровня ХС ЛПНП на  $>50\%$  при применении комбинированного препарата симвастатин + эзетимиб выше по сравнению с любым монокомпонентным статином.

В прямых сравнительных исследованиях с применением статинов в наивысших дозах установлена более высокая эффективность аторвастатина (80 мг) в снижении уровня ХС ЛПНП, но и более высокая частота возникновения побочных явлений по сравнению с симвастатином (80 мг), тогда как эффективность розувастатина (40 мг) в снижении уровня ХС ЛПНП превышала таковую аторвастатина (80 мг) при сопоставимой частоте возникновения побочных явлений.

### Эффективность в повышении уровня «хорошего ХС»

В целом применение статинов в дозах, снижающих уровень ХС ЛПНП на сопоставимые величины, также приводит к повышению на сопоставимые величины уровня «хорошего ХС» — ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В нескольких исследованиях установлено, что симвастатин и розувастатин повышают уровень ХС ЛПВП в большей степени, чем аторвастатин, тогда как в других исследованиях различий не выявлено.

Что касается комбинаций, то эффективность препарата симвастатин + эзетимиб в повышении уровня ХС ЛПВП была сопоставима с таковой монокомпонентного симвастатина и не достигала эффективности фенофибрат или никотиновой кислоты. Комбинированные же препараты, содержащие ловастатин или симвастатин и никотиновую кислоту замедленного высвобождения, были более эффективны в повышении уровня ХС ЛПВП по сравнению с монокомпонентным симвастатином, но и частота побочных явлений при их применении была выше.

### Эффективность в снижении риска коронарных событий, инсульта и смерти

Данные прямых сравнительных исследований статинов ограничены, а в отношении комбинированных препаратов — отсутствуют. Ниже приведены результаты плацебо-контролируемых исследований.

У пациентов без ИБС:

- правастатин и розувастатин снижают риск смерти и сердечно-сосудистых событий, в частности — инфаркта миокарда (ИМ);
- ловастатин снижает риск сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий:

- правастатин и симвастатин снижают риск смерти;
- аторвастатин, флувастатин, правастатин и симвастатин снижают риск сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с ИБС:

- правастатин и симвастатин снижают риск смерти и сердечно-сосудистых событий;
- аторвастатин снижает риск сердечно-сосудистых событий;

\*\*Реферат предыдущей версии систематического обзора — см. Бабушкина А.В. (2010).

- флувастатин снижает риск коронарных событий при применении у пациентов после перкутанных коронарных вмешательств.

### Сравнительная безопасность статинов

Все статины могут повышать активность фермента мышечной ткани креатинфосфокиназы, но риск развития клинически выраженных патологических процессов в мышцах, таких как миалгия, миопатия или рабдомиолиз, остается низким.

Все статины также могут повышать уровень печеночных ферментов (трансаминаз), однако не существует доказательств, что это повышает риск развития печеночной недостаточности. Повышение активности трансаминаз чаще наблюдали при применении аторвастатина (80 мг) по сравнению с правастатином (40 мг) или симвастатином (80 мг).

При применении комбинированных препаратов, содержащих статины и никотиновую кислоту, регистрировали более высокую по сравнению с монокомпонентными статинами частоту возникновения побочных явлений, ведущих к выбыванию пациентов из испытаний, в основном — покраснение и жжение кожи (особенно лица).

### Сравнительная эффективность и безопасность статинов у детей

В целом в клинических испытаниях участвовали дети с наследственными нарушениями липидного обмена. В одном прямом сравнительном исследовании при применении аторвастатина (80 мг) и розувастатина (80 мг) наблюдали сопоставимое снижение уровня ХС ЛПНП при отсутствии, однако, положительного влияния препаратов на уровень ХС ЛПВП. Согласно объединенным результатам плацебо-контролируемых испытаний аторвастатина, ловастатина, правастатина и симвастатина, статины способны снижать уровень ХС ЛПНП на 32% (95% доверительный интервал (ДИ) — 37–26), а также в небольшой степени повышать уровень ХС ЛПВП (на 3%; ДИ — 0,6–5,6).

В одном испытании выявлена более высокая эффективность комбинированного препарата симвастатин + эзетимиб в снижении уровня ХС ЛПНП по сравнению с таковой монокомпонентного симвастатина.

Данные в отношении побочных явлений у детей ограничены. Согласно результатам ряда исследований, значительное повышение уровня креатинфосфокиназы и печеночных ферментов наблюдается нечасто и имеет тенденцию к нормализации без прекращения лечения.

### Влияние различных факторов на безопасность и эффективность статинов

Получены убедительные доказательства преимущества терапии статинами у женщин и лиц пожилого возраста. Меньшее количество доказательств существует в отношении различных этнических групп, в том числе в отношении сравнительной безопасности статинов и содержащих статины комбинированных препаратов в этих группах.

Согласно результатам одного исследования, концентрация розувастатина в крови у пациентов азиатского происхождения (филиппинцы, китайцы, японцы, корейцы, вьетнамцы, индийцы) была в 2 раза выше по сравнению с таковой у представителей европеоидной расы, принимавших препарат в такой же дозе.

### Сравнение ББА\*\*

Бета-адренергические рецепторы представлены в сердце (главным образом бета<sub>1</sub>-рецепторы), а также в гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов, легких и других органов (бета<sub>2</sub>-рецепторы). При активации этих рецепторов повышается частота сердечных сокращений и их сила, происходит сужение артерий, повышая сопротивление кровотоку. Блокирование этих рецепторов приводит к замедлению сердечного ритма и снижению артериального давления (Dean L., 2010b).

В зависимости от типа блокируемых адренергических рецепторов ББА применяют в медицинской практике в различных случаях — при АГ, стенокардии, аритмии, кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода, ИБС, СН, мигрени, для профилактики ИМ (Dean L., 2010b).

В систематическом обзоре M. Helfand и соавторов (2009) содержатся данные о сравнительной эффективности и безопасности 14 ББА:

- 1) ателолол (atenololum, atenolol);
- 2) ацебутолол (acebutololum, acebutolol);
- 3) бетаксоллол (betaxololum, betaxolol);
- 4) бисопролол (bisoprololum, bisoprolol);
- 5) карведилол (carvedilolum, carvedilol) (в обзоре также рассматривается карведилол фосфат замедленного высвобождения);
- 6) картеолол (carteololum, carteolol);
- 7) лабеталол (labetalolum, labetalol);
- 8) метопролол (metoprololum, metoprolol) (в обзоре рассматриваются метопролол тартрат, а также метопролол суццинат замедленного высвобождения);
- 9) надолол (nadololum, nadolol);
- 10) небиволол (nebivololum, nebivolol);
- 11) пенбутолол (penbutololum, penbutolol);
- 12) пиндолол (pindololum, pindolol);
- 13) пропранолол (propranololum, propranolol) (в обзоре также рассматривается пропранолол длительного действия);
- 14) тимолол (timololum, timolol).

Согласно АТС-классификации вышепредставленные препараты относятся к подгруппе C07A (C07) — Блокаторы бета-адренорецепторов (C — Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему), из них:

- пиндолол (C07A A03), пропранолол (C07A A05), тимолол (C07A A06), надолол (C07A A12), картеолол (C07A A15), пенбутолол (C07A A23) — к подгруппе C07A A (Неселективные блокаторы бета-адренорецепторов);
- метопролол (C07A B02), ателолол (C07A B03), ацебутолол (C07A B04), бетаксоллол (C07A B05), бисопролол (C07A B07), небиволол (C07A B12) —

\*\*Реферат предыдущей версии систематического обзора — см. Бабушкина А.В. (2010).

к подгруппе C07A B (Селективные блокаторы бета-адренорецепторов);

- лабеталол (C07A G01) и карведилол (C07A G02) — к подгруппе C07A G (Сочетанные блокаторы альфа- и бета-адренорецепторов) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Из рассматриваемых в систематическом обзоре 14 ББА в Украине зарегистрированы 8 препаратов: ателолол, бетаксоллол, бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол, пропранолол, тимолол (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора M. Helfand и соавторов (2009) в отношении сравнительной эффективности и безопасности ББА представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Dean (2010b).

### Сравнительная эффективность при АГ

Все ББА одинаково эффективны при повышенном артериальном давлении, причем при применении как в качестве монотерапии при АГ, так и в сочетании с диуретиками и ИАПФ.

Данные в отношении долгосрочного применения ББА неоднородные; в целом препараты этой группы менее эффективны по сравнению с диуретиками и не отличаются от плацебо в снижении частоты кардиоваскулярных событий, таких как инсульт. Исключение составляют результаты одного крупного исследования, согласно которым метопролол эффективнее тиазидного диуретика в снижении частоты смерти от всех причин.

### Сравнительная эффективность при стенокардии

Исследования короткой продолжительности по сравнению различных ББА (карведилол и метопролол, пиндолол и пропранолол, бетаксоллол и пропранолол, бетаксоллол и метопролола тартрат) у пациентов с хронической стабильной стенокардией показали, что эти препараты имеют сходные эффекты в отношении повышения толерантности к нагрузке и снижения частоты приступов стенокардии.

Некоторые ББА, такие как ацебутолол и пиндолол, также имеют свойства бета-агонистов, известные как внутренняя симпатомиметическая активность. Поскольку они снижают частоту сердечных сокращений в покое в меньшей степени по сравнению с другими ББА, эксперты рекомендуют не применять ББА с внутренней симпатомиметической активностью у пациентов со стенокардией.

### Сравнительная эффективность после аортокоронарного шунтирования (АКШ)

Длительное применение ББА после АКШ не снижает риск смерти. В отношении других исходов также нет улучшения. Например, метопролол, назначенный после



АКШ, не снижает риск ишемических событий, таких как нестабильная стенокардия или ИМ. Однако в целом качество доказательств низкое.

### Сравнительная эффективность после ИМ

У пациентов, недавно перенесших ИМ, применение тимолола, ацебутолола, метопролола тартрата и пропранолола в равной степени по сравнению с плацебо способствовало снижению частоты смерти от всех причин. Кроме того, при применении пропранолола, метопролола тартрата и тимолола регистрировали снижение риска внезапной смерти.

Только метопролола тартрат и тимолол более эффективны по сравнению с плацебо в снижении риска возникновения вторичного ИМ.

Карведилол является единственным ББА, показавшим снижение риска смерти у пациентов, которые находились в стационаре после перенесенного ИМ, характеризовались стабильным состоянием, имели фракцию выброса левого желудочка  $\leq 40\%$  и принимали ИАПФ.

### Сравнительная эффективность при СН

Согласно результатам плацебо-контролируемых исследований, карведилол, метопролола сукцинат и бисопролол снижают риск смерти у пациентов с СН легкой и средней степени тяжести.

У пациентов с тяжелой СН и карведилол, и метопролола сукцинат снижают смертность, но в отношении карведилола доказательств более веские.

### Сравнительная эффективность при предсердной аритмии

В прямом сравнительном испытании установлена одинаковая эффективность бисопролола и карведилола в предотвращении рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов после кардиоверсии.

У больных с длительным анамнезом ФП ателолол, надолол и пиндоллол были более эффективны по сравнению с плацебо в регулировании частоты желудочковых сокращений, тогда как эффективность лабеталола не отличалась от таковой плацебо. Согласно результатам плацебо-контролируемых испытаний, метопролола сукцинат также предотвращает рецидив ФП после кардиоверсии.

У пациентов с персистирующей ФП и СН, принимающих дигоксин в течение 4 мес, дополнительное применение карведилола способствует снижению суточной частоты желудочковых сокращений, увеличению фракции выброса левого желудочка и уменьшению выраженности симптомов.

### Сравнительная эффективность при мигрени

В прямых сравнительных испытаниях ББА с участием пациентов с хронической стабильной стенокардией установлена сопоставимая эффективность пропранолола, ателолола, метопролола (немедленного и замедленного высвобождения), тимолола и небиволола в снижении частоты и тяжести приступов мигрени, а также

необходимости применения препаратов для купирования мигренозной атаки.

В плацебо-контролируемых испытаниях установлена эффективность бисопролола в снижении частоты приступов мигрени и неэффективность пиндоллола в отношении этого показателя.

### Сравнительная эффективность при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода

Данные прямых сравнительных исследований ограничены одним испытанием, в котором установлена одинаковая эффективность ателолола и пропранолола в отношении частоты нефатальных/фатальных повторных кровотечений и смерти от всех причин. Напротив, плацебо-контролируемые испытания не показали четких преимуществ какого-либо из ББА в отношении снижения частоты кровотечений или риска смерти у пациентов с варикозным расширением вен пищевода.

Значимое (по сравнению с плацебо) снижение риска повторных кровотечений регистрировали при применении следующих ББА (через  $\geq 14$  дней после кровотечения): надолол, пропранолол и пропранолол длительного действия.

### Сравнительная безопасность ББА

Побочные эффекты распространены у взрослых пациентов, принимающих ББА, и хотя в испытаниях с длительным периодом наблюдения установлены некоторые различия в специфических побочных явлениях, в целом нет какого-либо ББА, имеющего худшие побочные эффекты в сравнении с другими.

### Влияние различных факторов на безопасность и эффективность ББА

Отсутствуют данные о преимуществе каких-либо ББА в отношении подгрупп взрослых пациентов, основанных на демографических признаках (возраст, пол, расовая принадлежность), приеме других лекарственных средств или наличии сопутствующих заболеваний.

### Сравнение антитромбоцитарных средств\*\*

Антитромбоцитарные средства (антиагреганты) препятствуют агрегации тромбоцитов. Они важны для вторичной профилактики сосудистых событий, вызванных атеросклерозом. Например, у пациентов, перенесших ИМ, антитромбоцитарные средства снижают риск повторного ИМ (Deap L., 2011b).

В течение многих лет стандартным антитромбоцитарным средством была ацетилсалициловая кислота (АСК). В настоящее время доступны и новые антиагреганты — комбинированный препарат АСК и дипиридамола, клопидогрел, празугрел и тиклопидин (Deap L., 2011b).

В систематическом обзоре К. Ketchum и соавторов (2011) содержатся данные

\*\*Реферат предыдущей версии систематического обзора — см. Бабушкина А.В. (2010).

о сравнительной эффективности и безопасности 4 антитромбоцитарных средств:

- 1) клопидогрел (clopidogrelum, clopidogrel);
- 2) празугрел (prasugrelum, prasugrel);
- 3) тиклопидин (ticlopidinum, ticlopidine);
- 4) фиксированная комбинация АСК 25 мг + дипиридамола в форме замедленного высвобождения (Extended Release — ER) 200 мг.

Согласно АТС-классификации представленные выше препараты относятся к подгруппе В01А С — Антиагреганты (В01А (В01) — Антитромботические средства; В — Средства, влияющие на систему крови и гемопоэз) (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

В Украине зарегистрированы все рассматриваемые в систематическом обзоре антиагреганты (Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012; База данных «Лекарственные средства» компании «МОРИОН»).

Основные результаты систематического обзора К. Ketchum и соавторов (2011) в отношении сравнительной эффективности и безопасности антиагрегантов представлены ниже в соответствии с реферативным изложением L. Deap (2011b).

### Сравнение при остром коронарном синдроме

Острый коронарный синдром включает нестабильную стенокардию и ИМ. Не выявлено прямых сравнительных исследований новых антитромбоцитарных средств у пациентов с острым коронарным синдромом, леченных только медикаментозными методами. При применении клопидогрела в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК установлено отсутствие значимых различий в отношении показателя смертности через 12 мес лечения, снижение частоты ИМ, повышение частоты тяжелых кровотечений.

### Сравнение у пациентов после реваскуляризации миокарда

Методы реваскуляризации миокарда включают коронарное стентирование и АКШ. Через 15 мес терапии препаратами празугрел или клопидогрел после проведенной реваскуляризации миокарда установлены:

- более выраженное снижение риска повторной реваскуляризации миокарда при применении празугрела по сравнению с клопидогрелом;
- одинаковая эффективность празугрела и клопидогрела в снижении частоты случаев смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин;
- более высокая частота тяжелых кровотечений при применении празугрела по сравнению с клопидогрелом, но отсутствие значимых различий между препаратами в отношении частоты выживания пациентов из испытаний из-за возникновения побочных явлений.

При сравнении клопидогрела и тиклопидина установлено отсутствие значимых различий в отношении риска тяжелых

кровотечений через 28 дней, сердечно-сосудистой смертности через 30 дней и необходимости реваскуляризации миокарда в течение 6 мес.

### Сравнение при профилактике инсульта или транзиторных ишемических атак

В отношении фиксированной комбинации АСК + дипиридамол ER не удалось продемонстрировать преимущества по сравнению с клопидогрелом в профилактике повторного инсульта. Риск тяжелых кровотечений и выбывания пациентов из испытаний из-за возникновения побочных явлений был выше при применении фиксированной комбинации АСК + дипиридамол ER по сравнению с клопидогрелом (результаты исследования PROFESS (Sacco R.L. et al., 2008) — Прим. авт.).

При сравнении эффектов клопидогрела и тиклопидина на протяжении 52 нед установлены: сопоставимое снижение частоты смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин, а также церебральных инфарктов; сопоставимые величины риска тяжелых кровотечений; меньшее значение при применении клопидогрела таких показателей, как риск нейтропении и частота выбывания пациентов из испытаний из-за возникновения побочных явлений.

### Сравнение при болезни периферических артерий

Не выявлено прямых сравнительных исследований новых антитромбоцитарных средств у пациентов с болезнью периферических артерий. По сравнению с монотерапией АСК при применении клопидогрела в комбинации с АСК не выявлено значимых преимуществ в снижении смертности или необходимости реваскуляризации, а также значимых различий в отношении риска тяжелых кровотечений.

### Влияние продолжительности терапии на безопасность и эффективность антиагрегантов

Не выявлено прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности новых антитромбоцитарных средств в зависимости от продолжительности терапии. При применении клопидогрела в комбинации с АСК риск реваскуляризации через 6 мес был ниже по сравнению с таковым через 1 мес (при отсутствии значимого повышения риска кровотечений). Однако это преимущество постепенно уменьшалось и теряло статистическую значимость через 8–12 мес лечения.

### Влияние возраста, этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний на безопасность и эффективность антиагрегантов

В целом недостаточно данных для определения преимуществ какого-либо

антиагреганта в определенной категории пациентов, выделенной в зависимости от возраста, пола, расы, наличия сопутствующей патологии и ее медикаментозного лечения.

При «средней» величине риска желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, принимающих клопидогрел, дополнительное применение ИПН снижает риск госпитализации по поводу кровотечения. Однако остается открытым вопрос о возможном негативном влиянии дополнительного применения ИПН на эффективность клопидогрела у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

## Список использованной литературы

- Бабушкина А.В.** (2010) Кардиологические препараты: вопросы и ответы. Укр. мед. часопис, 30 сентября [Электронна публікація] (<http://www.umj.com.ua/article/4805>).
- Компендиум 2012 — лекарственные препараты** (2012) Под ред. В.Н. Коваленко. МОРИ-ОН, Киев, 2320 с. (<http://compendium.com.ua>).
- Юрьев К.Л.** (2012) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Укр. мед. часопис, 6(92): 90–96 (<http://www.umj.com.ua/article/46417>).
- Юрьев К.Л.** (2013а) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть II. Укр. мед. часопис, 1(93): 148–155 (<http://www.umj.com.ua/article/51715>).
- Юрьев К.Л.** (2013б) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть III. Укр. мед. часопис, 2(94): 173–181 (<http://www.umj.com.ua/article/56227>).
- Chou R., Carson S., Chan B.K.S. et al.** (2007) Drug Class Review: Pegylated Interferons for Chronic Hepatitis C Infection: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10662>).
- Dean L.** (2007a) Comparing Drugs for Chronic Constipation. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45576>).
- Dean L.** (2007b) Comparing Pegylated Interferons for Hepatitis C. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45573>).
- Dean L.** (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62349>).
- Dean L.** (2010a) Comparing ACE Inhibitors and related drugs. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51071>).
- Dean L.** (2010b) Comparing Beta Blockers. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45571>).
- Dean L.** (2010c) Comparing Drugs for ADHD. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45570>).

**Dean L.** (2010d) Comparing Proton Pump Inhibitors. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51075>).

**Dean L.** (2010e) Comparing Statins and Combination Drugs. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45577>).

**Dean L.** (2011a) Comparing Drugs for Multiple Sclerosis. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45579>).

**Dean L.** (2011b) Comparing Newer Antiplatelet Agents. In: L. Dean (2008–2013) PubMed Clinical Q&A [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45585>).

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

**Gartlehner G., Jonas D.E., Morgan L.C. et al.** (2007) Drug Class Review: Constipation Drugs: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10503>).

**Helfand M., Peterson K., Christensen V. et al.** (2009) Drug Class Review: Beta Adrenergic Blockers: Final Report Update 4 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47172>).

**Ketchum K., Peterson K., Thakurta S. et al.** (2011) Drug Class Review: Newer Antiplatelet Agents: Final Update 2 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61809>).

**McDonagh M.S., Carson S., Thakurta S.** (2009a) Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47260>).

**McDonagh M.S., Christensen V., Peterson K. et al.** (2009b) Drug Class Review: Pharmacologic Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Final Report Update 3 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47133>).

**Norris S., Weinstein J., Peterson K. et al.** (2010) Drug Class Review: Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47119>).

**Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al.; PROFESS Study Group** (2008) Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Engl. J. Med.*, 359(12): 1238–1251 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805002>).

**Smith B., Carson S., Fu R. et al.** (2010) Drug Class Review: Disease-modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Final Update 1 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50570>).

**Smith M.E.B., Lee N.J., Haney E. et al.** (2009) Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47273>).