

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Обзоры сравнительной эффективности медицинских вмешательств AHRQ<sup>1</sup>

## Резюме для клиницистов

IV. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты при ювенильном идиопатическом артрите у детей

V. Фармакологические вмешательства для профилактики остеопоротических переломов

VI. Ведение пациентов с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

VII. Добавление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или антагонистов рецепторов

ангиотензина II к стандартной терапии при стабильной ишемической болезни сердца: преимущества и недостатки

## Предисловие

Эта работа продолжает цикл публикаций по материалам проекта «Обзоры сравнительной эффективности медицинских вмешательств. Резюме для клиницистов» с «Книжной полки» («Bookshelf»; [www.ncbi.nlm.nih.gov/books](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books)) Национальной медицинской библиотеки США (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2007–). В рамках этого проекта одним из подразделений AHRQ — Центром по вопросам принятия клинических решений и обмена информацией имени Джона М. Айзенберга (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science) при Медицинском колледже Бэйлора в Хьюстоне, штат Техас (Baylor College of Medicine, Houston, TX) — специально для практикующих врачей готовятся краткие унифицированные рефераты систематических обзоров<sup>2</sup> сравнительной эффективности и безопасности терапевтических вмешательств, выполняемых различными организациями по заказу AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2005–).

В нашей предыдущей публикации (Юрьев К.Л., 2013а) мы ознакомили читателей с тремя такими рефератами:

I. Фармакотерапия при хроническом вирусном гепатите С у взрослых.

II. Лекарственная терапия при ревматоидном артрите у взрослых.

III. Лекарственная терапия при псориатическом артрите у взрослых.

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

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

В данной работе представлены еще 4 реферата:

IV. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) у детей.

V. Фармакологические вмешательства для профилактики остеопоротических переломов.

VI. Ведение пациентов с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

VII. Добавление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) к стандартной терапии при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС): преимущества и недостатки.

Первый реферат (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2011a) подготовлен по результатам актуального систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности БМАРП при ЮИА у детей, выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Центра доказательной медицинской практики при Университете Дьюка (Дарем, Северная Каролина) (Duke University Evidence-based Practice Center, Durham, NC). В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной медицинской библиотеки США (Kemper A.R. et al., 2011a) и AHRQ (Kemper A.R. et al., 2011b). Его результаты также опубликованы R. McMahon и соавторами (2012) в журнале «JMCP» («Journal of Managed Care Pharmacy»).

Второй реферат (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2012) подготовлен по результатам актуального систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности различных фармакологических подходов к профилактике переломов у мужчин и женщин со сниженной плотностью костной ткани или остеопорозом, выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Центра доказательной медицинской практики Южной Калифорнии (Southern California Evidence-based Practice Center; RAND Health Center). В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной медицинской

библиотеки США (Crandall C.J. et al., 2012a) и AHRQ (Crandall C.J. et al., 2012b).

Третий реферат (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2011b) подготовлен по результатам актуального систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности различных стратегий ведения взрослых пациентов с ГЭРБ, выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Центра доказательной медицинской практики при Медицинском центре Тафтса (Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center). В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной медицинской библиотеки США (Ip S. et al., 2011a) и AHRQ (Ip S. et al., 2011b).

Четвертый реферат (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2010) подготовлен по результатам актуального систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности применения ИАПФ и/или АРА в дополнение к стандартной медикаментозной терапии при стабильной ИБС, выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Центра доказательной медицинской практики при Коннектикутском университете/Хартфордском госпитале (University of Connecticut/Hartford Hospital Evidence-based Practice Center). В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной медицинской библиотеки США (Coleman C.I. et al., 2009a) и AHRQ (Coleman C.I. et al., 2009b).

В отношении рассматриваемых в рефератах систематических обзоров лекарственных средств в статье приводятся русские международные непатентованные названия (International Nonproprietary Names — INN), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения. С торговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в соответствующих первоисточниках (Coleman C.I. et al., 2009a; b; Ip S. et al., 2011a; b; Kemper A.R. et al., 2011a; b; Crandall C.J. et al., 2012a; b).

Приводимые в рефератах результаты систематических обзоров клинических исследований сопровождаются информацией об их доказательности. Используемые

Таблица 1		Шкала оценки силы доказательств
Доказательства	Обозначение	Определение
Сильные	●●●	Основаны на согласующихся результатах исследований высокого методологического качества. Маловероятно, что данные новых исследований изменят эти доказательства
Средней силы	●●○	Подтверждены результатами исследований, но данные новых исследований могут изменить эти доказательства
Слабые	●○○	Основаны на результатах небольшого количества исследований или исследований низкого методологического качества
Недостаточные	○○○	Исследования отсутствуют или их результаты не содержат оценку эффекта*

\* Оценка эффекта (эффект лечения) – Estimate of effect (treatment effect) – в исследованиях эффективности медицинской помощи наблюдаемое взаимоотношение между вмешательством и исходом выражается, например, как число больных, которых необходимо лечить для достижения определенного благоприятного эффекта, отношение шансов, разность рисков, относительный риск, стандартизованная разность средних или взвешенная разность средних (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

уровни доказательности, их обозначение и определение представлены в табл. 1.

#### IV. БМАРП при ЮИА у детей

##### Введение

В ответ на запрос общественности относительно широкого применения БМАРП (син.: антиревматические средства, модифицирующие течение заболевания; англ.: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs). — Прим. авт.), AHRQ инициировало проведение систематического обзора с целью оценить эффективность, преимущества и безопасность применения БМАРП при ЮИА у детей, а также сравнить эффекты БМАРП друг с другом и с традиционными противовоспалительными средствами. Систематический обзор включает результаты 56 клинических исследований с участием детей в возрасте <18 лет, опубликованные до 2011 г. Ссылки на все включенные в обзор исследования приведены в его полной версии (Kemper A.R. et al., 2011a; b).

Это резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентами и лицами, осуществляющими уход за ними, различных подходов к лечению и способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними. Представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

##### Актуальность

ЮИА — наиболее частое ревматическое заболевание в детском возрасте. Его распространенность варьирует от 7 до 400 случаев на 100 тыс. детей. ЮИА является причиной тяжелых физических и психологических нарушений у детей и приводит к стойкой инвалидности.

Различают следующие подтипы ЮИА:

- системный артрит;
- олигоартрит;
- полиартрит, негативный по ревматоидному фактору (РФ);
- полиартрит, позитивный по РФ;
- артрит, связанный с энтезитом;
- псориатический артрит;
- недифференцированный.

БМАРП блокируют продукцию или активность иммунокомпетентных клеток, являющихся причиной воспалительных процессов в суставах. Метотрексат — БМАРП не биологического (синтетического) происхождения — является частью традиционной терапии при ЮИА наряду

с нестероидными противовоспалительными препаратами и внутрисуставным введением кортикостероидов. Биологические БМАРП, которые блокируют действие фактора некроза опухоли (ФНО)-α или других иммуностимулирующих цитокинов, применяют для повышения частоты ремиссии, однако вопросы их долгосрочной безопасности окончательно не изучены.

Применение анти-ФНО-α биологических БМАРП ассоциируется с повышенным риском возникновения лимфомы и серьезных инфекций, в связи с чем их инструкции содержат предупреждающие надписи в рамке Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA; www.fda.gov) (так называемая «boxed warning»), или предупреждающая надпись в черной рамке («black box warning») — самое строгое из предупреждений, используемых FDA. — Прим. авт.).

Убедительные доказательства в пользу применения БМАРП у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и другими заболеваниями, связанными с расстройствами иммунной системы, были экстраполированы и на лечение пациентов с ЮИА. Однако для принятия взвешенных решений, предусматривающих соблюдение баланса между преимуществами, обусловленными замедлением деструктивных процессов в суставах, и недостатками в связи с риском возникновения побочных эффектов<sup>3</sup>, необходимо обобщение результатов исследований с применением БМАРП при ЮИА.

##### Выводы

Средней силы доказательства свидетельствуют о том, что добавление метотрексата к терапии противовоспалительными препаратами способствует достижению более выраженного эффекта в отношении активности ЮИА. Применение биологических БМАРП эффективно в уменьшении выраженности симптомов заболевания и снижении риска возникновения его обострений.

Каким образом кратко- и долгосрочные преимущества и побочные эффекты применения БМАРП различаются у пациентов с ЮИА разных категорий, остается неясным. Прямые сравнительные исследования

<sup>3</sup> Все препараты, содержащие активные ингредиенты, могут иметь побочные эффекты. В настоящее время их называют побочными явлениями. Если известно, что причиной возникновения побочного явления служит прием исследуемого препарата, то его называют побочной реакцией (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

БМАРП с участием достаточного количества пациентов с четко определенными характеристиками немногочисленны; поэтому остается неясным, при каких условиях следует ожидать лучших исходов лечения тем или иным БМАРП. В литературе отсутствуют данные клинических исследований о влиянии БМАРП на маркеры воспаления и рентгенологическое прогрессирование ЮИА. Недостаточное количество данных о частоте, характере и тяжести побочных явлений<sup>4</sup> не позволяет сделать определенные выводы в отношении рисков их возникновения. Отчетливых преимуществ какой-либо одной методики оценки активности заболевания или функционального статуса пациента не выявлено.

##### Результаты клинических исследований

##### Эффективность

##### Общие данные относительно БМАРП при ЮИА

Терапия способствует улучшению состояния здоровья пациентов (в рамках данного систематического обзора термин «состояние здоровья пациентов» (health status) включает, например, такие показатели, как «функциональная способность пациентов» (син.: функциональный статус, функциональные возможности; англ.: functional ability, functional capacity, functional status) и «смертность». — Прим. авт.), однако данные в отношении наличия статистически значимых различий по сравнению с контролем противоречивы. ●○○

Недостаточное количество данных не позволяет сделать выводы о влиянии БМАРП на маркеры воспаления и рентгенологическое прогрессирование заболевания. ○○○

Выявлено лишь несколько прямых сравнительных исследований БМАРП (одного класса или различных классов). Вопрос о преимуществах какого-либо БМАРП или класса БМАРП остается открытым. ○○○

##### Небиологические БМАРП

Добавление метотрексата к терапии противовоспалительными препаратами

<sup>4</sup> Побочное явление (Adverse Event) — любые неблагоприятные клинические проявления, выявленные у больного или испытуемого, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, побочным явлением могут быть любой нежелательный или непрогнозируемый симптом (включая патологические изменения показателей лабораторных исследований), жалоба или заболевание, которое совпадает по времени с применением исследуемого лекарственного препарата, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).



способствует достижению более выраженного эффекта в отношении активности заболевания по данным врачебных оценок. ●●○

В прямых сравнительных исследованиях, проведенных к настоящему времени (пеницилламин или сульфасалазин vs гидроксихлорохин; лефлуномид vs метотрексат), симптомы и связанные с состоянием здоровья исходы в группах сравнения были сопоставимы, однако мощность исследований<sup>5</sup> была недостаточной для выявления статистически значимых различий. ●○○

#### Биологические БМАРП

У детей, ответивших на лечение биологическими БМАРП после недостаточного ответа на лечение метотрексатом, последующее лечение биологическими БМАРП способствует снижению риска возникновения обострений заболевания на 54% (40–64%;  $p < 0,05$ ) (относительный риск<sup>6</sup> (OR) = 0,46; NNT<sup>7</sup> = 3). ●●○

Этанерцепт и инфликсимаб одинаково эффективны в отношении состояния здоровья пациентов и симптомов заболевания. ●○○

#### Безопасность

##### Биологические и небологические БМАРП

Выявлено лишь несколько прямых сравнительных исследований БМАРП у пациентов с ЮИА; недостаточное количество данных не позволяет оценить различия между препаратами или группами препаратов в отношении частоты возникновения побочных явлений. ●○○

Недостаточное количество данных не позволяет рассчитать и оценить риск возникновения побочных явлений, однако

заслуживают внимания следующие наблюдения:

- У ряда пациентов с ЮИА при лечении анти-ФНО- $\alpha$  биологическими БМАРП зарегистрировано возникновение злокачественных новообразований, однако степень риска возникновения злокачественных новообразований для детей с ЮИА в целом остается неизвестной. ●○○
- Нарушения лабораторных показателей чаще регистрировались при лечении метотрексатом; частота возникновения серьезных побочных явлений<sup>8</sup> и инфекций была выше при комбинированном применении инфликсимаба и метотрексата по сравнению с монотерапией другими БМАРП обоих классов. ●○○

#### Определение и оценка диагностических методик

Существующие на сегодняшний день данные в отношении валидности, надежности и чувствительности оценок клинических исходов, использующихся как составляющие сложных классификационных критериев (например таких, как American College of Rheumatology Pediatric-30), свидетельствуют об ограниченных возможностях применения этих оценок для характеристики заболевания или ответа на лечение.

- Преимуществ какой-либо методики оценки активности заболевания или функционального статуса пациента не выявлено.
- Установлена средняя степень надежности и валидности оценок физической функции пациентов, но низкая — психосоциальной сферы.
- Опросник для оценки состояния здоровья детей CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) — наиболее изученный инструмент для оценки состояния здоровья пациентов с ЮИА. Он характеризуется высокой степенью воспроизводимости результатов и внутренней согласованности элементов, но лишь умеренной степенью корреляции с индексами активности заболевания и качеством жизни пациентов, а также низкой или умеренной степенью чувствительности к изменениям.
- Результаты CHAQ хорошо отражают исходную степень инвалидности.
- Для улучшения методологического качества сравнительных исследований медицинских вмешательств при ЮИА и изучения бремени заболевания в целом необходима разработка инструмента для оценки исходов, который мог бы достаточно точно отражать

все характеристики пациентов с ЮИА, включая активность заболевания, функциональный статус и качество их жизни.

#### Перспективы дальнейших исследований

Систематический обзор выявил основные направления клинических исследований, где данных о применении БМАРП при лечении ЮИА недостаточно или они отсутствуют. Их список представлен ниже.

- Сравнительная эффективность БМАРП недостаточно изучена в прямых сравнительных исследованиях.
- Влияние БМАРП на маркеры воспаления и рентгенологическое прогрессирование ЮИА остается неясным. Эффекты БМАРП в отношении сопутствующих ЮИА состояний, таких как увеит и синдром активации макрофагов, не изучались.
- Недостаточное количество данных не позволяет оценить влияние различных характеристик пациентов, подтипов ЮИА и вариабельности течения заболевания на характер ответа на лечение.
- Качественных данных о безопасности БМАРП недостаточно. В отношении побочных явлений при применении БМАРП необходимы стандартизация определения и оценки, а также проведение долгосрочного мониторинга.

#### Вопросы для обсуждения с пациентами и лицами, осуществляющими уход за ними

- Роль БМАРП в уменьшении выраженности симптомов ЮИА.
- Течение заболевания, потенциальные преимущества и побочные эффекты БМАРП.
- Важность предоставления информации о симптомах заболевания и заполнения опросников.
- Предпочтения и ценности пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, в отношении лечения.

### V. Фармакологические вмешательства для профилактики остеопоротических переломов

#### Введение

Систематический обзор сравнительной эффективности и безопасности различных фармакологических подходов к профилактике переломов у мужчин и женщин со сниженной плотностью костной ткани или остеопорозом был впервые опубликован в 2007 г. В его обновленную версию включены результаты 567 клинических исследований, опубликованные с января 2005 г. по март 2011 г. Ссылки на все включенные в систематический обзор исследования приведены в его полной версии (Crandall C.J. et al., 2012a; b).

Это резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентами различных

<sup>5</sup>Статистическая мощность — Statistical power — вероятность того, что нулевая гипотеза будет отклонена, если она действительно ложная. В исследованиях эффективности медицинских вмешательств мощность — это мера гарантии того, что заключение о неэффективности вмешательства не будет ложноположительным, если в действительности оно эффективно. Мощность исследования определяется размером выборки (количеством участников), числом событий (например инсультов) или степенью вариации исхода, если он является непрерывной величиной (например масса тела), минимальным размером эффекта, который признают существенным (иными словами, наименьшее различие в исходах между группами вмешательства и контроля, которое считают существенным), а также тем, насколько хочется избежать ложноположительного заключения (то есть, где проходит граница статистической значимости) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

<sup>6</sup>Относительный риск (отношение рисков) — Relative Risk (RR) (risk ratio) — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа лиц в группе, у которых наблюдали данное событие, к общей численности группы. Если относительный риск равен единице, это свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов относительный риск меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>7</sup>Number needed to treat (NNT) — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного периода, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. Это величина, обратная разности рисков (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

<sup>8</sup>Серьезное побочное явление или серьезная побочная реакция на лекарственный препарат (Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)) — любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы лекарственного средства: приводят к смерти; представляют угрозу для жизни; требуют госпитализации или продления срока госпитализации; приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности; являются врожденной аномалией/пороком развития (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

фармакологических вмешательств и способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациентов. Представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

### Актуальность

Остеопороз или снижение плотности костной ткани отмечают примерно у 52 млн жителей США. Остеопороз — тяжелая форма снижения плотности костной ткани, которая особенно часто наблюдается у женщин в постменопаузальный период. Остеопороз является системным заболеванием скелета, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектуры костной ткани, в результате чего повышается склонность к переломам. Клинический диагноз остеопороза может основываться на результатах измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (син.: двойная рентгеновская абсорбциометрия; англ.: dual-energy X-ray absorptiometry — DXA. — Прим. авт.)<sup>9</sup>.

К факторам риска возникновения остеопоротических переломов относят старший возраст, женский пол, постменопаузальный период, гипогонадизм или преждевременную недостаточность яичников, европеоидную расу, недостаточную массу тела, наличие переломов в анамнезе, наличие в анамнезе вертебральных переломов в результате минимальной травмы, наличие переломов бедренной кости в анамнезе у родителей, ревматоидный артрит, снижение МПКТ, курение, чрезмерное употребление алкоголя (>3 дринков (drinks) в сутки. Прим. авт. — в США 1 стандартной порцией алкогольных напитков (1 standard drink) принято считать 14 г (17,74 мл) этанола), дефицит витамина D, низкое потребление кальция, гиперкифоз, падения, обездвиженность и другие. Риск возникновения остеопоротических переломов также повышается при регулярном применении пациентами некоторых лекарственных средств, включая глюкокортикоиды, антикоагулянты, антиконвульсанты, ингибиторы ароматазы, противоопухолевые препараты и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Для более точного прогнозирования риска возникновения остеопоротических переломов разработаны комбинированные шкалы, включающие оценку клинических факторов риска и результаты измерения МПКТ. К таким инструментам относятся и шкала FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), предложенная Всемирной организацией здравоохранения. FRAX

<sup>9</sup>МПКТ оценивают в соответствии с T-показателем, который представляет собой количество стандартных отклонений в сторону снижения или повышения от среднего значения МПКТ у здоровых взрослых по данным двойной рентгеновской абсорбциометрии. При величине T-показателя ниже -2,5 диагностируют остеопороз; при его значениях в пределах от -2,5 до -1,0 — снижение плотности костной ткани (остеопение); значения показателя -1,0 и выше считаются нормальными.

представляет собой набор алгоритмов, учитывающих расовые и национальные особенности, а также индивидуальные факторы риска, для расчета абсолютного 10-летнего риска возникновения значительных остеопоротических переломов.

Вмешательства для профилактики остеопоротических переломов включают фармакологические средства, диету и дополнительное применение препаратов витамина D и кальция, а также физические упражнения с нагрузкой массой тела. Эти вмешательства изучены и применяются (менее часто) у пациентов с остеопенией (значения T-показателя от -2,5 до -1,0). В систематическом обзоре рассматриваются следующие лекарственные препараты: бисфосфонаты, терипаратид (пептидный гормон), эстроген (менопаузальная гормональная терапия — МГТ), селективный модулятор эстрогенных рецепторов ралоксифен и биологический препарат деносумаб.

Перечисленные фармакологические препараты относятся к антирезорбтивным, за исключением терипаратида, являющегося анаболическим средством. Новых данных в отношении кальцитонина со времени первой публикации систематического обзора в 2007 г. не выявлено.

### Выводы

Наиболее сильные доказательства в отношении способности лекарственных средств снижать риск возникновения переломов получены при их применении у женщин с остеопорозом (результаты измерения МПКТ и/или предшествующие переломы) в период постменопаузы. Бисфосфонаты, деносумаб, ралоксифен и терипаратид снижают риск возникновения вертебральных переломов, тогда как снижение риска возникновения переломов бедренной кости установлено только при применении алендроновой кислоты, ризедроновой кислоты, золедроновой кислоты и деносумаба. Применение ралоксифена не способствует снижению риска возникновения переломов бедренной кости или других невертебральных переломов. Ограниченные доказательства свидетельствуют о потенциальных преимуществах применения препаратов витамина D и кальция (в моно- или в комбинированной терапии) для снижения риска возникновения переломов. Проведенные исследования не позволяют адекватно оценить преимущества и недостатки применения физических упражнений. Большинство вмешательств для профилактики остеопоротических переломов могут вызывать побочные эффекты, что следует учитывать при принятии решений. На приверженность лечению и его непрерывность влияет частота приема лекарственных средств — преимуществом обладают препараты с недельным режимом дозирования (как правило, предусматривает применение препарата 1 раз в неделю. — Прим. авт.), по сравнению с таковыми с суточным режимом дозирования (как правило, предусматривает применение препарата 1 раз в сутки. — Прим. авт.). Ограниченные доказательства свидетельствуют о том, что

продолжение лечения более 5 лет может способствовать дополнительному снижению риска возникновения вертебральных переломов (при оценке за 10 лет). Что касается невертебральных переломов, то снижение риска их возникновения выявлено в результате ретроспективного (post-hoc) анализа только у женщин с наличием остеопороза или вертебральных переломов после первых 5 лет лечения. Мониторинг МПКТ в процессе лечения не отражает в полной мере преимуществ терапии, поскольку на фоне антирезорбтивной терапии риск возникновения переломов может оставаться пониженным даже у пациентов со сниженной МПКТ.

### Результаты исследований

#### Эффективность

#### Фармакологические средства

Применение алендроновой кислоты, ризедроновой кислоты, золедроновой кислоты и деносумаба снижает риск возникновения переломов бедренной кости и других невертебральных переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузальный период. ●●●

Применение бисфосфонатов (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, золедроновая кислота и ибандроновая кислота), деносумаба, терипаратида и ралоксифена снижает риск возникновения вертебральных переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузальный период. ●●●

Применение терипаратида снижает риск возникновения невертебральных переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузальный период. ●●○

В отношении необходимости дополнительного назначения препаратов кальция при применении бисфосфонатов установлено, что применение комбинации алендроновой кислоты и препарата кальция значимо снижает риск возникновения клинических переломов любого типа по сравнению с монотерапией алендроновой кислотой. ●○○

Эффективность в снижении риска возникновения переломов другого типа, а также в различных субпопуляциях пациентов установлена для меньшего количества препаратов (см. табл. 2 и 3).

#### Физические упражнения, кальций и витамин D

Недостаточное количество данных не позволяет оценить преимущества выполнения физических упражнений, а также определить тип физических упражнений и их параметры (продолжительность, интенсивность), которые способствовали бы снижению риска возникновения переломов. ○○○

Применение препаратов витамина D (внутри в дозе >800 МЕ/сут) в сочетании с препаратами кальция может способствовать снижению риска возникновения переломов у лиц, проживающих в домах престарелых. ●●○ Однако доказательства эффективности монотерапии препаратами витамина D в общей популяции недостаточно.

В исследованиях не выявлено различий между применением препаратов



**Таблица 2** Эффективность препаратов в профилактике переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузальный период

Препарат	Переломы			
	вертебральные	невертебральные	бедренной кости	костей запястья
Бисфосфонаты	Алендроновая кислота	+	+	+
	Ризедроновая кислота	+	+	+
	Золедроновая кислота	+	+	+
	Ибандроновая кислота	+	+	+
	Деносуаб	+	+	+
Терипаратид	+	+	+	+
	+	+	+	+
Ралоксифен	+	+	+	+
	+	+	+	+

«+» Способность снижать риск возникновения переломов; «-» отсутствие способности снижать риск возникновения переломов; \*снижение риска возникновения переломов костей запястья при применении ризедроновой кислоты не достигло общепринятого уровня статистической значимости.

**Таблица 3** Эффективность препаратов в профилактике переломов в субпопуляциях пациентов

Субпопуляции пациентов	Фармакотерапевтические вмешательства	
<b>Препараты, снижающие риск возникновения переломов всех видов</b>		
Пациенты с высоким риском возникновения переломов (включая женщин с остеопорозом в постменопаузальный период)	Алендроновая кислота	
	Ризедроновая кислота	
	Деносуаб	
	Терипаратид	●●●
	Ибандроновая кислота	
	Золедроновая кислота	
Пациенты, получавшие лечение глюкокортикоидами	Алендроновая кислота	От ●●●
	Терипаратид	до ●●●
	Ризедроновая кислота	
Пациенты с повышенным риском падений (например пациенты с гемиплегией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона)	Алендроновая кислота	
	Витамин D	
Реципиенты трансплантатов и пациенты, постоянно получающие лечение кортикостероидами	Ризедроновая кислота	●●●
	Недостаточные доказательства в отношении всех препаратов	○●○

**Препараты, снижающие риск возникновения переломов хрупкости\***

Женщины с остеопенией в постменопаузальный период и отсутствием вертебральных переломов в анамнезе

\*Прим. авт.: подробно о переломах хрупкости (fragility fractures) – см. руководство Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13857/60399/60399.pdf>).

кальция в монотерапии или плацебо в снижении риска возникновения вертебральных и невертебральных переломов. ●●○ Вместе с тем при применении препаратов кальция выявлено значимое снижение риска возникновения переломов бедра в результате одного анализа объединенных данных, риска возникновения переломов в целом — в результате другого.

Не выявлено различий между применением препаратов кальция в монотерапии или препаратов витамина D в монотерапии в снижении риска возникновения вертебральных переломов, переломов бедра или других невертебральных переломов. ●●●

#### МГТ

В исследованиях с участием женщин в постменопаузальный период в целом установлена способность МГТ<sup>10</sup> снижать

<sup>10</sup>В исследовании The Women's Health Initiative получены данные о возникновении серьезных побочных эффектов при применении МГТ, в связи с чем рутинное применение МГТ у женщин в постменопаузальный период не рекомендуется.

риск возникновения вертебральных переломов, переломов бедра и других невертебральных переломов ●●●; однако у женщин с установленным остеопорозом в постменопаузальный период применение МГТ не приводило к значимому снижению риска возникновения переломов ●●○.

Различий между эффективностью бисфосфонатов и МГТ (эстроген) в профилактике возникновения переломов не выявлено. ●●○

Не выявлено различий в частоте возникновения переломов при применении МГТ по сравнению с ралоксифеном или витамином D. ●○○

#### Мониторинг, приверженность лечению и его непрерывность

Существующие на сегодняшний день данные не позволяют установить значение мониторинга МПКТ для оценки эффективности лечения. Согласно непрямым доказательствам, на фоне антирезорбтивной терапии возможно статистически и клинически значимое снижение риска возникновения переломов даже у пациентов со снижением МПКТ. ●●●

В одном крупном рандомизированном клиническом испытании (РКИ) показано, что при продолжении лечения после начальной терапии алендроновой кислотой продолжительностью 5 лет еще на протяжении 5 лет риск возникновения вертебральных переломов продолжает снижаться. Дополнительное снижение риска возникновения невертебральных переломов установлено через 10 лет (результаты ретроспективного (post-hoc) анализа) лишь у женщин с наличием остеопороза (значения Т-показателя <-2,5) или вертебральных переломов после первых 5 лет лечения. ●●○

Пониженная приверженность лечению бисфосфонатами ассоциировалась с повышенным риском возникновения переломов (вертебральных, невертебральных или и тех, и других). ●●○

В РКИ с применением бисфосфонатов отмечали высокий уровень приверженности лечению (>90% в большинстве случаев), тогда как в РКИ с применением ралоксифена он составлял 65–70%. ●●○

В обсервационных исследованиях<sup>11</sup> (отражающих опыт применения препаратов в условиях повседневной медицинской практики) у многих пациентов, принимавших бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина D, наблюдали низкие показатели приверженности лечению и непрерывности режимов терапии. ●●●

Согласно результатам обсервационных исследований, приверженность терапии бисфосфонатами улучшается при лечении препаратами с недельным режимом дозирования (как правило, предусматривает применение препарата 1 раз в неделю. — Прим. авт.), по сравнению с таковыми с суточным режимом дозирования (как правило, предусматривает применение препарата 1 раз в сутки. — Прим. авт.). ●●● Недостаточное количество данных не позволяет оценить приверженность терапии препаратами с месячным режимом дозирования (как правило, предусматривает применение препарата 1 раз в месяц. — Прим. авт.) по сравнению с таковыми с недельным режимом дозирования.

В обсервационных исследованиях установлены и другие факторы, оказывающие влияние на приверженность лечению и его непрерывность — побочные эффекты препаратов, коморбидные состояния, уровень знаний об остеопорозе, стоимость лечения. Приверженность лечению и его непрерывность не зависели от таких факторов, как возраст, наличие перелома в анамнезе, сопутствующее лечение. ●●○

<sup>11</sup>Обсервационное исследование (син.: неэкспериментальное исследование) – Observational study (син.: non-experimental study) – исследование, в котором сравнивают изменения или различия одной характеристики (например получали большие изучаемое вмешательство или нет) с изменениями или различиями другой/других (например умерли больные или нет) без предварительного распределения больных на группы. В таких исследованиях риск появления систематической ошибки, связанной с отбором, выше такового в экспериментальных исследованиях (рандомизированных контролируемых испытаниях) (Спакоукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

Таблица 4

Побочные эффекты препаратов для профилактики переломов

Препарат	Побочные эффекты	Сила связи (результаты анализа объединенных данных клинических исследований)	
Бисфосфонаты (класс)	Возможная ассоциация с атипичными субтрохантерными переломами бедра	Результаты отсутствуют, но риск возникновения таких переломов низкий. Данные по этому вопросу противоречивые, однако в отношении этого побочного эффекта существует предупреждающая надпись в черной рамке FDA	●○○○
	Алендроновая кислота	Легкие побочные эффекты со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* Гипокальциемия	●●●○
	Золедроновая кислота	Гипокальциемия	●●○○
	Золедроновая кислота и ибандроновая кислота в форме для внутривенного введения	Остеонекроз челюсти	●●●○
Ралоксифен	Эмболия легочной артерии	ОШ 5,27; 95% ДИ 1,29–46,4	●●●○
	Тромбоэмболические события	ОШ 1,63; 95% ДИ 1,36–1,98	●●●○
	Миалгия, мышечные спазмы и боль в конечностях	ОШ 1,53; 95% ДИ 1,29–1,81	●●●○
	Приливы	ОШ 1,58; 95% ДИ 1,35–1,84	●●●○
МГТ: эстроген и комбинация эстроген + прогестин	Цереброваскулярные события <sup>б</sup>	Эстроген: ОШ 1,34; 95% ДИ 1,07–1,68 Комбинация: ОШ 1,28; 95% ДИ 1,05–1,57	●●●○
	Тромбоэмболические события <sup>б</sup>	Эстроген: ОШ 1,36; 95% ДИ 1,01–1,86 Комбинация: ОШ 2,27; 95% ДИ 1,72–3,02	●●●○
	Рак молочной железы (РМЖ)	Эстроген. В исследовании The Women's Health Initiative <sup>в</sup> установлено, что по сравнению с плацебо применение этого гормона ассоциировано со снижением частоты возникновения РМЖ у женщин с удаленной маткой (отношение риска (Hazard Ratio – HR <sup>***</sup> ) 0,77; 95% ДИ 0,62–0,95). Однако анализ в подгруппе выявил, что риск снижался у женщин без доброкачественных новообразований молочной железы или семейного анамнеза РМЖ. Снижения риска не наблюдалось у женщин с высоким риском развития РМЖ. Комбинация. В исследовании The Women's Health Initiative <sup>в</sup> установлено, что по сравнению с плацебо применение комбинации эстроген + прогестин ассоциировано с повышением частоты возникновения инвазивного РМЖ (HR 1,25; 95% ДИ 1,07–1,46), опухолей с метастазами в лимфатические узлы (HR 1,78; 95% ДИ 1,23–1,58), а также случаев смерти вследствие РМЖ (HR 1,96; 95% ДИ 1,00–4,04)	●●●○
Терипаратид	Гиперкальциемия	ОШ 12,9; 95% ДИ 10,49–16,0	●●○○
	Головная боль	ОШ 1,44; 95% ДИ 1,24–1,67	●●○○
Деносуаб	Легкие побочные эффекты со стороны верхних отделов ЖКТ*	ОШ 2,13; 95% ДИ 1,11–4,4	●●○○
	Сыпь	ОШ 2,01; 95% ДИ 1,5–2,73	●●○○
	Инфекция	ОШ 1,28; 95% ДИ 1,02–1,60	●●○○

а – включают кислотный рефлекс, признаки раздражения слизистой оболочки пищевода, тошноту, рвоту и изжогу.  
 б – данные взяты из предыдущей (1997) версии систематического обзора. В исследовании The Women's Health Initiative зарегистрированы побочные эффекты, связанные с применением МГТ, включая случаи венозной тромбоэмболии и инсульта, а также вариабельный эффект в отношении риска возникновения РМЖ.  
 в – Anderson G.L. et al. (2012).  
 г – Chlebowski R.T. et al.; WHI Investigators (2010).  
 \*Отношение шансов (ОШ) – Odds Ratio (OR) – наступления события в экспериментальной группе (группе вмешательства) к шансам наступления события в контрольной группе. Шанс – это отношение числа лиц в группе, у которых данное событие наступило, к числу лиц, у которых данное событие не наступило. ОШ, равное единице, свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов ОШ менее единицы подтверждает эффективность вмешательства, направленного на снижение риска этого исхода. При низкой частоте события, ОШ приблизительно равно относительному риску (Спасокуцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).  
 \*\*Доверительный интервал (ДИ) – Confidence interval (CI) – область, в пределах которой «истинная» величина (например величина эффекта вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например 95 или 99%) (Спасокуцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).  
 \*\*\*Hazard Ratio (HR) – отношение риска – показатель, который в широком смысле эквивалентен относительному риску (ОР; см. выше), но применяется в случаях, когда величина риска меняется со временем. Этот показатель включает в себя информацию, собираемую неоднократно за период наблюдения. Чаще всего используется при оценке изменений выживаемости. Отношение риска, равное 0,5, означает, что в группе вмешательства риск смерти в 2 раза ниже, чем в контрольной (Словарь терминов и сокращений, используемых в доказательной медицине, 2006) (Прим. авт.).

**Дополнительная информация**

Наиболее выраженное снижение риска возникновения переломов отмечается у женщин с установленным остеопорозом и/или наличием переломов в прошлом; снижение риска возникновения переломов на фоне лечения не зависит от возраста пациентов (то есть, преимущества лечения у лиц старшего возраста сопоставимы с таковыми у лиц более молодого возраста). ●●●

Преимущества лечения у женщин с установленным остеопорозом превышают таковые у женщин в постменопаузальный период с остеопенией и отсутствием переломов в прошлом.

Большинство специалистов больше не считают возможным применение кальция при остеопорозе, хотя его все еще широко назначают. Доказательства свидетельствуют о неэффективности препарата у женщин с остеопорозом в период постменопаузы.

**Безопасность**

Информация в отношении безопасности различных фармакологических вмешательств, применяемых для профилактики остеопоротических переломов, представлена в табл. 4 и 5.

Также дополнительно представлены (см. табл. 5) возможные побочные эффекты при применении препаратов для про-

филактики переломов, перечисленные FDA.

**Перспективы дальнейших исследований**

- Недостаточное количество данных не позволяет оценить потенциальные связи между применением бисфосфонатов и возникновением рака пищевода или фибрилляции предсердий. Тем не менее, в обзоре безопасности FDA отмечается, что связь между приемом золедроновой кислоты и возникновением фибрилляции предсердий, несмотря на отсутствие четких доказательств наличия, про-



Таблица 5 Возможные побочные эффекты (по данным FDA)

Препарат	Побочные эффекты
Алендроновая кислота, ризедроновая кислота и ибандроновая кислота	Мышечно-скелетная боль Гипокальциемия Остеонекроз челюсти
Золедроновая кислота	Выраженные симптомы раздражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ Выраженная мышечно-скелетная боль Нефротоксичность и острая почечная недостаточность
Деносумаб	Гипокальциемия Остеонекроз челюсти
Терипаратид	Повышенный риск злокачественных новообразований костей
Витамин D	Признаки токсичности: тошнота, рвота, анорексия, полиурия, запор, слабость, уменьшение массы тела Повышая уровень кальция в крови, гипервитаминоз витамина D может стать причиной деменции, снижения памяти и аритмии Гипервитаминоз витамина D может стать причиной необратимого поражения почек и почечной недостаточности

должает оставаться предметом активного изучения.

- В отношении пациентов с остеопенией существует значительно меньшее количество доказательных данных об эффективности современных препаратов для профилактики переломов, поскольку в большинстве исследований принимали участие пациенты с установленным остеопорозом.
- Отмечается нехватка сравнительных исследований эффективности физических упражнений и фармакотерапевтических вмешательств. Кроме того, отсутствуют РКИ, направленные на определение вида физических упражнений и их параметров (продолжительность, интенсивность), которые способствовали бы снижению риска возникновения переломов.
- Данных в отношении эффективности фармакологических вмешательств для профилактики или лечения остеопороза у мужчин недостаточно.
- Отсутствуют прямые сравнительные исследования эффективности препаратов для профилактики переломов в зависимости от продолжительности лечения. Поэтому остается неясным, как долго пациенты должны получать терапию. Также остаются не изученными преимущества и недостатки перерывов в приеме лекарств.
- Недостаточное количество данных не позволяет сравнить эффективность бисфосфонатов между собой или с препаратами кальция, ралоксифеном и терипаратидом.
- Отсутствуют РКИ по изучению эффективности сочетанного применения различных фармакологических вмешательств или их последовательности для профилактики остеопоротических переломов.
- Отсутствуют однозначные данные в отношении преимуществ и недостатков такой популярной практики, как мониторинг МПКТ во время лечения.
- В данном систематическом обзоре не изучены вопросы качества жизни пациентов.

#### Вопросы для обсуждения с пациентами

- Снижение МПКТ (остеопороз), переломы и серьезность их последствий для здоровья.

- Потенциальные преимущества и побочные эффекты различных фармакологических вмешательств для профилактики остеопоротических переломов.
- Описание особенностей применения ряда препаратов, например бисфосфонатов, и их влияния на образ жизни пациента.
- Важность соблюдения предписанного режима терапии для снижения риска возникновения переломов.
- Факторы риска возникновения остеопороза и переломов, включая состояние и лекарственные средства у лиц пожилого возраста, повышающие склонность к падениям.
- Мероприятия по предупреждению падений, как например: устранение препятствий в доме, ношение подходящей обуви, установка ночных светильников.
- Специфические побочные эффекты, с которыми пациент может столкнуться в процессе лечения, и случаи, когда необходимо информировать врача при их возникновении.

## VI. Ведение пациентов с хронической ГЭРБ

### Введение

Систематический обзор сравнительной эффективности и безопасности различных стратегий ведения взрослых пациентов с ГЭРБ был впервые опубликован в 2005 г. В его обновленную версию включены результаты 166 клинических исследований, опубликованные с января 2004 г. по август 2010 г. Ссылки на все включенные в систематический обзор исследования приведены в его полной версии (Ip S. et al., 2011a; b). Одна из задач обзора заключалась в том, чтобы определить, существуют ли факторы, которые могут влиять на эффективность лечения или служить предикторами его эффективности при данной патологии. В обзоре не рассматриваются вопросы диагностики ГЭРБ, лечения пациентов с рефрактерными симптомами заболевания и влияния модификации образа жизни на симптомы ГЭРБ.

Это резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентами различных

медицинских вмешательств и способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациентов. Представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

### Актуальность

Хроническая ГЭРБ — широко распространенное патологическое состояние, возникающее вследствие частого воздействия содержимого желудка (кислота и пепсин) на эпителий пищевода. Физиологическим барьером рефлюксу служит нижний пищеводный сфинктер и ножки диафрагмы. Функция антирефлюксного барьера может нарушаться при грыже пищевода отверстия диафрагмы, при снижении тонуса нижнего пищеводного сфинктера или при сочетании этих состояний.

Терапия при хронической ГЭРБ направлена на уменьшение выраженности симптомов заболевания и улучшение качества жизни, заживление дефектов слизистой оболочки при эрозивном эзофагите и предотвращение осложнений (например стриктур пищевода). Однако в отношении способов достижения этих целей сохраняется значительная неопределенность. При отсутствии лечения хроническая ГЭРБ может стать причиной развития эзофагита, язв пищевода и кровотечений из них, рубцов пищевода, пищевода Барретта.

Медикаментозное лечение при ГЭРБ прежде всего направлено на подавление секреции соляной кислоты в желудке (первая линия терапии). В зависимости от тяжести симптомов и клинического ответа на лечение назначают прерывистое (по необходимости), периодическое или непрерывное лечение рецептурными или безрецептурными препаратами — главным образом ингибиторами протонного насоса и антагонистами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Стандартная терапия предполагает применение ингибитора протонного насоса на протяжении 8 нед наряду с модификацией образа жизни.

Хирургическое лечение при ГЭРБ направлено на восстановление и/или усиление физиологического антирефлюксного барьера. В последнее время также стали доступны эндоскопические методы лечения при ГЭРБ, эффективность которых активно изучается.

### Выводы

При хронической ГЭРБ эффективность ингибиторов протонного насоса превышает таковую антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Сравнение эффективности различных ингибиторов протонного насоса, применяемых в различных дозах, а также режимов дозирования препаратов не выявило существенных различий<sup>12</sup>. Со-

<sup>12</sup>Результаты систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности ингибиторов протонного насоса (в том числе при ГЭРБ), выполненного в рамках проекта обзоров эффективности лекарственных средств (Drug Effectiveness Review Project — DERP), см. также Юрьев К.Л. (2013б).

гласно результатам небольшого количества исследований, непрерывный режим терапии с ежедневным применением препаратов улучшает контроль симптомов заболевания и качество жизни пациентов через 6 мес в большей степени по сравнению с режимом применения препаратов по необходимости. На протяжении 3-летнего периода последующего наблюдения<sup>13</sup> эффективность хирургического и медикаментозного методов лечения при ГЭРБ сопоставима, однако риск возникновения серьезных побочных эффектов выше при хирургических вмешательствах. Доказательных данных для оценки эндоскопических методов лечения при ГЭРБ недостаточно.

**Результаты клинических исследований**

**Фармакологическое лечение**

**Преимущества**

Эффективность ингибиторов протонного насоса превышала таковую антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в отношении таких исходов, как устранение признаков эзофагита, удовлетворенность пациентов и комплаенс, ремиссия симптомов ГЭРБ. ●●○

Все имеющиеся на фармацевтическом рынке ингибиторы протонного насоса одинаково эффективны в облегчении симптомов ГЭРБ и устранении признаков эзофагита на протяжении до 1 года; вместе с тем непрерывная терапия этими препаратами представляется более эффективной по сравнению с терапией по необходимости в отношении контроля симптомов заболевания. ●●○

Наличие ожирения, а также более выраженные исходные симптомы ГЭРБ и признаки эзофагита были значимо связаны с худшими исходами лечения. Старший возраст был ассоциирован с улучшением контроля симптомов заболевания через 6 мес. ●●○

Ингибиторы протонного насоса не отличались от плацебо в устранении охриплости, но продемонстрировали некоторые преимущества в устранении кашля. ●○○

Относительно эффективности медикаментозного лечения при ГЭРБ в уменьшении выраженности симптомов бронхиальной астмы выявлены противоречивые данные. ○○○

**Побочные эффекты**

Потенциальные побочные эффекты лечения ингибиторами протонного насоса включают диарею, тошноту или рвоту, боль в области живота, диспепсию, головную боль, кишечную инфекцию, пневмонию и повышенный риск возникновения переломов костей. ●○○

**Хирургическое лечение**

**Преимущества**

Не выявлено значимых различий в эффективности между операциями тотальной или парциальной (частичной) фундоплика-

ции, выполняемыми лапароскопическим способом, между операциями лапароскопической фундопликации с/без пересечения коротких желудочных сосудов, между открытыми операциями тотальной и парциальной фундопликации. ●●○

Старший возраст, наличие патологического ожирения, женский пол, более выраженные исходные симптомы ГЭРБ и признаки эзофагита, а также грыжа пищеводного отверстия диафрагмы >3 см до лечения были связаны (неустойчиво) с худшими исходами хирургических вмешательств. ●○○

Данных об эффективности хирургического лечения в отношении внепищеводных проявлений ГЭРБ (бронхиальная астма, кашель, ларингеальные симптомы) недостаточно. ○○○

**Побочные эффекты**

Серьезные побочные эффекты включают метеоризм и дисфагию. Проведение фундопликации также ассоциировалось с послеоперационными инфекционными осложнениями и возникновением грыжи в области послеоперационного рубца. ●○○

**Эндоскопическое лечение**

**Преимущества**

В отношении эффективности эндоскопического способа лечения ГЭРБ с применением устройства «EndoCinch» (уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ и признаков эзофагита, улучшение качества жизни) получены смешанные данные. ●○○ Недостаточное количество данных не позволяет оценить эффективность других эндоскопических способов лечения ГЭРБ (например «Stretta» и «Esophyx»). ○○○

В отношении влияния различных характеристик пациента на исходы лечения установлено, что более легкая степень выраженности эзофагита ассоциировалась со снижением необходимости применения ингибиторов протонного насоса после вмешательства. Влияние пола на исходы лечения не установлено. ●○○

**Побочные эффекты**

Частыми побочными эффектами эндоскопических методов лечения были боль в области грудной клетки и живота, кровотечение, дисфагия и метеоризм. ●○○

**Сравнение методов лечения**

Эффективность фундопликации сопоставима с таковой непрерывного медикаментозного лечения в контроле симптомов ГЭРБ. В ряде исследований эффективность фундопликации превышала таковую медикаментозного лечения. ●●○ В 5 из 7 проанализированных исследований были включены только пациенты с симптомами, хорошо контролируемые медикаментозными методами.

Риск возникновения серьезных побочных эффектов выше при хирургическом лечении по сравнению с медикаментозным. ●○○

Недостаточное количество данных не позволяет сравнить эффективность медикаментозного и хирургического методов лечения в профилактике возникновения отдаленных осложнений ГЭРБ (таких

как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода). ○○○

Недостаточное количество данных не позволяет оценить эффективность эндоскопических методов лечения ГЭРБ по сравнению с таковой медикаментозной и хирургического лечения. ○○○

**Перспективы дальнейших исследований**

- Ввиду малочисленности исследований невозможно оценить отдаленные преимущества и побочные эффекты лапароскопической фундопликации по сравнению с медикаментозным лечением. Вероятность пожизненного лечения ингибиторами протонного насоса или антагонистами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов диктует необходимость изучения вопросов долгосрочной безопасности медицинских вмешательств при ГЭРБ.
- В большинстве исследований не оценивали варианты ведения пациентов с ГЭРБ при отсутствии адекватного ответа на медикаментозное лечение.
- Недостаточное количество доказательств не позволяет оценить значение и безопасность эндоскопических методов лечения при ГЭРБ.
- Доказательных данных в отношении терапии внепищеводных проявлений ГЭРБ недостаточно.

**Дополнительная информация**

В октябре 2010 г. FDA опубликовало предупреждение о том, что сочетанное применение клопидогрела и ингибитора протонного насоса омега-3 может привести к значительному снижению антиагрегантного эффекта клопидогрела.

**Вопросы для обсуждения с пациентами**

- Различие между изжогой и хронической ГЭРБ.
- Риск возникновения осложнений при отсутствии лечения ГЭРБ.
- Необходимость постоянного применения назначенных препаратов.
- Доступность безрецептурных лекарственных средств для лечения при ГЭРБ.
- Предупреждение FDA в отношении клопидогрела и омега-3.
- Преимущества и недостатки медикаментозного лечения по сравнению с хирургическим.

**VII. Добавление ИАПФ и/или АРА к стандартной терапии при стабильной ИБС: преимущества и недостатки**

**Ключевой клинический вопрос**

Следует ли стандартную медикаментозную терапию при стабильной ИБС усиливать применением ИАПФ или АРА?

**Актуальность**

У пациентов с хронической стабильной стенокардией, или стабильной ИБС с сохраненной систолической функцией левого желудочка даже на фоне оптимальной

<sup>13</sup>Последующее наблюдение – Follow-up – определение исходов вмешательства через один или несколько определенных сроков после его окончания (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).



Таблица 6

Добавление ИАПФ и/или АРА к стандартной терапии при стабильной ИБС: потенциальные преимущества и возможные побочные эффекты

Терапевтические подходы	Потенциальные преимущества	Возможные побочные эффекты*
Добавление ИАПФ к стандартной терапии	СНИЖАЕТ общую смертность, риск нефатального инфаркта миокарда, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, необходимость в проведении процедур реваскуляризации ●●●	ПОВЫШАЕТ риск возникновения синкопальных состояний, кашля и гиперкалиемии ●○○
Добавление АРА к стандартной терапии	У пациентов с непереносимостью ИАПФ СНИЖАЕТ риск комбинированных конечных точек (кардиоваскулярная смертность, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) ●●○	ПОВЫШАЕТ риск возникновения гиперкалиемии ●○○
Добавление ИАПФ и АРА к стандартной терапии	Не предоставляет дополнительные клинические преимущества по сравнению с применением только ИАПФ ●●○	ПОВЫШАЕТ риск возникновения артериальной гипотензии, обморочных состояний и почечной недостаточности ●●○
Назначение ИАПФ или АРА перед процедурами реваскуляризации	Не предоставляет дополнительные клинические преимущества по сравнению со стандартной терапией ●●○	ПОВЫШАЕТ необходимость в проведении процедур реваскуляризации в последующем (●●●); риск возникновения артериальной гипотензии (●●○)

\*См. также ниже подраздел «Замечания в отношении возможных побочных эффектов».

Таблица 7

Добавление ИАПФ и/или АРА к стандартной терапии при стабильной ИБС: исходы

Исход	Частота возникновения событий на 100 пациентов за 4 года		Абсолютная разница в частоте возникновения событий		
	без применения препаратов	с применением препаратов	RRR, %*	NNT	
<b>ИАПФ</b>					
Общая смертность	8,5	7,4	1,1	13	91
Нефатальный инфаркт миокарда	6,1	5,0	1,1	17	91
Госпитализация в связи с сердечной недостаточностью	2,6	2,0	0,6	22	167
Необходимость в реваскуляризации (частота событий за 3,7 года)	13,6	12,3	1,3	10	77
<b>АРА</b>					
Комбинированные конечные точки – кардиоваскулярная смертность, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт (представлены данные только в отношении пациентов с непереносимостью ИАПФ)	14,8	13,0	1,8	12	56

\*RRR (Relative Risk Reduction) – снижение относительного риска – разница между частотой возникновения события у пациентов, принимавших и не принимавших препараты, деленная на частоту возникновения события у пациентов, не принимавших препараты, и выраженная в процентах.

стандартной медикаментозной терапии или после реваскуляризации могут наблюдаться симптомы заболевания и сохраняться риск фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий.

Стандартная медикаментозная терапия включает применение ацетилсалициловой кислоты, статинов, блокаторов β-адренорецепторов, антиагрегантов (двойная антитромбоцитарная терапия) или их комбинаций. Для облегчения симптомов заболевания можно также применять нитраты и блокаторы кальциевых каналов.

Процедуры реваскуляризации включают баллонную ангиопластику со стентированием или без такового — для восстановления просвета пораженного сосуда сердца или шунтирование коронарных артерий — для направления крови в обход поврежденного участка артерии.

Установлена способность ИАПФ и АРА снижать заболеваемость и смертность в когортах пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка при хронической сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда, а также у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующей протеинурией или хронической болезнью почек.

В этом реферате не обсуждаются вопросы применения ИАПФ или АРА по новым показаниям к их назначению, включая систолическую дисфункцию левого желудочка, симптомы или диагноз сердечной недостаточности, диагноз кардиомиопатии. В реферате рассматриваются преимущества и риски применения ИАПФ или АРА дополнительно к стандартной терапии у пациентов со стабильной ИБС и сохраненной систолической функцией левого

желудочка; реферат основан на систематическом обзоре 12 клинических испытаний с участием этой категории пациентов (n=41 672).

### Результаты клинических исследований

Результаты оценки эффективности и безопасности применения ИАПФ и/или АРА в дополнение к стандартной терапии пациентов со стабильной ИБС приведены в табл. 6 и 7.

### Замечания в отношении возможных побочных эффектов

Информация о побочных явлениях была представлена не во всех исследованиях. Кроме того, пациенты с непереносимостью изучаемого препарата исключались из некоторых исследований. Это может ограничивать применимость полученных данных о безопасности лечения к популяции пациентов с ИБС в целом. Подробнее — см. полную версию систематического обзора (Coleman C.I. et al., 2009a; b).

В обзоре ANRQ 2007 г., посвященном ИАПФ и АРА, отмечается, что ангионевротический отек является редкой (зарегистрирован в нескольких исследованиях), но потенциально серьезной побочной реакцией. Беременные и пациенты — женщины репродуктивного возраста — должны быть осведомлены о тератогенном действии ИАПФ и АРА.

### Перспективы дальнейших исследований

Необходимо проведение дополнительных исследований и метаанализов для оценки эффектов таких факторов, как возраст и пол пациентов, их расовая или эт-

ническая принадлежность (афроамериканцы, выходцы из Латинской Америки), сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет) и терапия (различные режимы антитромбоцитарной терапии), характер поражения коронарных артерий (единичные или множественные поражения).

### Вопросы для обсуждения с пациентами

- Сможет ли применение ИАПФ или АРА снизить риск смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациента?
- Соотношение потенциальных преимуществ и риска побочных эффектов у конкретного пациента.
- Как влияет необходимость проведения у пациента процедуры реваскуляризации на решение добавить ИАПФ или АРА к схеме его лечения?
- Возможные взаимодействия ИАПФ или АРА с препаратами сопутствующей терапии.

### Список использованной литературы

Воробьев К.П. (2013) Национальные агентства оценки технологий здравоохранения в экономически развитых странах. Укр. мед. часопис, 2(94): 162–172 (<http://www.umj.com.ua/article/56865>).

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

Словарь терминов и сокращений, используемых в доказательной медицине (2006) Доказательная кардиология, 1 (<http://www.mediasphera.ru/journals/dokcard/detail/273/4151>).

Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.) (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокра-

новских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 ([http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf)).

**Юрєв К.Л.** (2013а) Обзоры сравнительной эффективности медицинских вмешательств AHRQ. Резюме для клиницистов. I. Фармакотерапия при хроническом вирусном гепатите С у взрослых. II. Лекарственная терапия при ревматоидном артрите у взрослых. III. Лекарственная терапия при псориатическом артрите у взрослых. Укр. мед. часопис, 4(96): 121–129 (<http://www.umj.com.ua/article/63653>).

**Юрєв К.Л.** (2013б) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Часть IV. Укр. мед. часопис, 3(95): 135–136 (<http://www.umj.com.ua/article/59588>).

**Agency for Healthcare Research and Quality (US)** (2005–) AHRQ Comparative Effectiveness Reviews [Internet]. Rockville (MD) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42934>).

**Agency for Healthcare Research and Quality (US)** (2007–) Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43420>).

**Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K. et al.** (2012) Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.*, 13(5): 476–486.

**Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. et al.; WHI Investigators** (2010) Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 304(15): 1684–1692.

**Coleman C.I., Baker W.L., Kluger J. et al.** (2009a) Comparative Effectiveness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Added to Standard Medical Therapy for Treating Stable Ischemic Heart Disease [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 18 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36476>).

**Coleman C.I., Baker W.L., Kluger J. et al.** (2009b) Comparative Effectiveness of Angiotensin

Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Added to Standard Medical Therapy for Treating Stable Ischemic Heart Disease. Prepared by the University of Connecticut/Hartford Hospital Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10067-I. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>).

**Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A. et al.** (2012a) Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 53 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566>).

**Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A. et al.** (2012b) Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Comparative Effectiveness Review No. 53. Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS-290-2007-10062-I. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>).

**Ip S., Chung M., Moorthy D. et al.** (2011a) Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 29 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65406>).

**Ip S., Chung M., Moorthy D. et al.** (2011b) Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update. Comparative Effectiveness Review No. 29. Prepared by Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS-290-2007-10055-I. AHRQ Publication No. 11-EHC049-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>).

**John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science** (2010) Adding ACEIs and/or ARBs to Standard Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: Benefits and Harms. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47075>).

**John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science** (2011a) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66092>).

**John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science** (2011b) Managing Chronic Gastroesophageal Reflux Disease. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66091>).

**John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science** (2012) Treatment To Prevent Osteoporotic Fractures: An Update. In: Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107167>).

**Kemper A.R., Coeytaux R., Sanders G.D. et al.** (2011a) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 28 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65169>).

**Kemper A.R., Coeytaux R., Sanders G.D. et al.** (2011b) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Comparative Effectiveness Review No. 28. Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10066-I. AHRQ Publication No. 11-EHC039-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>).

**McMahan R., Balfe L.M., Greene L.** (2012) Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Manag. Care Pharm.*, 18(1 Suppl. B): 1–16 (<http://ce.effectivehealthcare.ahrq.gov/programs/CER19/AHRQ-CER19-JIA.pdf>).

## Реферативна інформація

### Эффективны ли мультивитаминные добавки в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний?



Витамины и минералы в высоких дозах у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе не снижают риск сердечно-сосудистых событий. К таким выводам пришла группа ученых после анализа результатов исследования TACT (Trial to Assess Chelation Therapy).

В анализ вошли 1708 пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет, принимавших такие витамины, как А, В, С, Е, а также селен и магний или плацебо. Как объясняет Г. Ламаса, пациенты получали дозы витаминов, превышающие рекомендованные. Так, суточная доза витамина С составляла 1200 мг, витамина А — 25 000 МЕ, витамина Е — 400 МЕ, ниацина — 200 мг, фолиевой кислоты — 800 мкг.

После 1-го года лечения мультивитаминные добавки продолжали принимать лишь 76% пациентов, а полностью пройти 3-летний курс лечения смогли лишь 47% добровольцев группы активной терапии. На протяжении этого периода ученые регистрировали случаи сердечно-сосудистых событий, таких как рекуррентный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу ишемической болезни сердца, коронарная реваскуляризация и летальный исход. Указанные события возникли у 27% пациентов, принимавших мультивитаминные добавки, и 30% — группы плацебо. Таким об-

разом, снижение относительного риска (ОР) в группе активной терапии составило 11% (0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–1,07), однако этот показатель был статистически недостоверен ( $p=0,21$ ). Доказательств наличия побочных эффектов при применении мультивитаминных добавок также не выявлено.

По мнению Г. Ламаса, несмотря на возможные незначительные преимущества для небольших субгрупп пациентов, в общей популяции прием мультивитаминных добавок является неэффективным методом профилактики сердечно-сосудистых событий. Результаты проведенной работы ставят точку в многолетней дискуссии об использовании витаминов для профилактики хронических сердечно-сосудистых заболеваний.

Напомним, что анализ результатов еще одного масштабного исследования Physicians' Health Study, проведенный в прошлом году, также не продемонстрировал преимуществ витаминов в профилактике инфаркта миокарда, инсульта и предотвращения летального исхода по кардиоваскулярным причинам.

**Lamas G.A., Boineau R., Goertz C. et al.** (2013) Oral high-dose multivitamins and mineral after myocardial infarction: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 159(12): 797–805.

**O'Riordan M.** (2013) TACT: no CVD benefit with high-dose multivitamins. *Medscape*, December 16 (<http://www.medscape.com/viewarticle/817857>).

**Sesso H.D., Christen W.G., Bubes V. et al.** (2013) Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*, 308(17): 1751–1760.

*Виталий Безшейко*