

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Обзоры сравнительной эффективности медицинских вмешательств AHRQ¹

Резюме для клиницистов

VIII. Лекарственная терапия при приступе мигрени в условиях отделений неотложной помощи

IX. Лечение при синдроме беспокойных ног

X. Подкожная и сублингвальная иммунотерапия при аллергическом рините/риноконъюнктивите и бронхиальной астме

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) 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 обзоров² сравнительной эффективности и безопасности терапевтических вмешательств, выполняемых различными организациями по заказу AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2005–).

В предыдущих публикациях (Юрьев К.Л., 2013а; б) мы ознакомили читателей со следующими рефератами:

I. Фармакотерапия при хроническом вирусном гепатите С у взрослых.

II. Лекарственная терапия при ревматоидном артрите у взрослых.

III. Лекарственная терапия при псоритическом артрите у взрослых.

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.

В данной работе представлены еще 3 реферата:

VIII. Лекарственная терапия при приступе мигрени в условиях отделений неотложной помощи.

IX. Лечение при синдроме беспокойных ног (СБН).

X. Подкожная (ПКИТ) и сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) при аллергическом рините/риноконъюнктивите и бронхиальной астме (БА).

Первый реферат (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2013a) подготовлен по результатам актуального систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности фармакологических вмешательств при лечении пациентов с приступом мигрени в условиях отделений неотложной помощи, выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Центра доказательной медицинской практики при Университете Альберты (Эдмонтон, Канада) (University of Alberta Evidence-based Practice Center). В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной медицинской библиотеки США (Sumamo Schellenberg E. et al., 2012a) и AHRQ (Sumamo Schellenberg E. et al., 2012b).

Второй реферат (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2013c) подготовлен по результатам актуального систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности медицинских вмешательств при СБН, выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Миннесотского центра доказательной медицинской практики (Minnesota Evidence-based Practice Center). В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной ме-

дицинской библиотеки США (Wilt T.J. et al., 2012a) и AHRQ (Wilt T.J. et al., 2012b).

Третий реферат (John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, 2013b) подготовлен по результатам актуального систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности аллергенспецифической иммунотерапии (ПКИТ и СЛИТ) при аллергическом риноконъюнктивите и/или БА, выполненного по заказу AHRQ сотрудниками Центра доказательной медицинской практики при Университете Джона Хопкинса (Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center). В полном объеме систематический обзор представлен на сайтах Национальной медицинской библиотеки США (Lin S.Y. et al., 2013a) и AHRQ (Lin S.Y. et al., 2013b).

В отношении рассматриваемых в рефератах систематических обзоров лекарственных средств в статье приведены русские международные непатентованные названия (International Nonproprietary Names — INN), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения. Стоговыми названиями сравниваемых препаратов можно ознакомиться в соответствующих первоисточниках (Sumamo Schellenberg E. et al., 2012a; b; Wilt T.J. et al., 2012a; b).

Приводимые в рефератах результаты систематических обзоров клинических исследований сопровождаются информацией об их доказательности. Используемые уровни доказательности, их обозначение и определение представлены в табл. 1.

VIII. Лекарственная терапия при приступе мигрени в условиях отделений неотложной помощи

Введение

В ответ на запрос общественности AHRQ финансировала проведение Центром доказательной медицинской практики при Университете Альберты систематического обзора литературы с целью обобщить доказательные данные в отношении сравнительной эффективности

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

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

Таблица 1		Шкала оценки доказательств
Уровень доказательности	Обозначение	Определение
Высокий	●●●	Высокая степень достоверности того, что доказательства отражают истинные эффекты вмешательств. Маловероятно, что доверие к оценкам эффекта ³ вмешательств будет меняться с получением результатов новых исследований
Средний	●●○	Средняя степень достоверности того, что доказательства отражают истинный эффект вмешательств. Результаты новых исследований могут изменить доверие к оценкам эффекта вмешательства и сами оценки
Низкий	●○○	Низкая степень достоверности того, что доказательства отражают истинный эффект вмешательств. Результаты новых исследований скорее всего изменят доверие к оценкам эффекта вмешательства и сами оценки
Недостаточный	○○○	Доказательные данные отсутствуют или не позволяют сделать определенные выводы

парентерального применения препаратов при лечении взрослых пациентов с приступом мигрени в условиях учреждений для оказания экстренной (неотложной) медицинской помощи. Систематический обзор включает результаты 71 клинического исследования, опубликованные до 5 января 2012 г. Ссылки на все включенные исследования, а также критерии их включения, описание методов оценки методологического качества исследований и определения уровня доказательности их результатов приведены в полной версии обзора (Sumamo Schellenberg E. et al., 2012a; b).

Это резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентом различных подходов к лечению и способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациента. Вместе с тем представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

Актуальность

При отсутствии лечения приступ мигренозной головной боли может продолжаться от 4 ч до 3 сут. При приступе мигрени часто требуется соблюдение постельного режима, применение обезболивающих средств, а также освобождение от работы, что, таким образом, ограничивает производительность и качество жизни пациентов. В США в учреждения для оказания экстренной (неотложной) медицинской помощи за 12 мес обращаются 7% больных мигренью. Из них около 19% пациентов обращаются многократно в течение 1 года. В США существуют различные подходы к лечению при приступе мигрени в условиях отделений неотложной помощи. С этой целью широко применяются около 20 различных препаратов. Обобщение доказа-

тельных клинических данных относительно парентерального применения лекарственных средств при приступе мигрени может способствовать принятию взвешенных решений, предусматривающих соблюдение баланса между эффективностью и безопасностью таких фармакотерапевтических вмешательств.

Выводы

При лечении пациентов с приступом мигрени в условиях отделений неотложной помощи установлена эффективность применения ряда препаратов для снижения интенсивности головной боли и/или достижения безболезненного состояния в течение 1–2 ч после парентерального введения (суматриптан, метоклопрамид, нейролептики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).

Количество прямых сравнительных исследований чрезвычайно ограничено; однако данные среднего уровня доказательности свидетельствуют о том, что вероятность достижения полного прекращения головной боли выше при применении дроперидола по сравнению с прохлорперазин.

Данные низкого уровня доказательности, полученные в результате не прямых сравнений с помощью статистических методов, свидетельствуют о наибольшей эффективности дигидроэрготамина в комбинации с прохлорперазин или метоклопрамидом, а также монотерапии нейролептиками в снижении интенсивности боли (на ≈40 мм при оценке боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ; англ.: visual analog scale — VAS).

Пациенты, получающие дексаметазон в дополнение к abortивной терапии, менее склонны к рецидивам головной боли.

Большинство побочных эффектов⁴ (побочных явлений⁵) слабо выражены и про-

ходят самопроизвольно; однако данные об анальгезирующей эффективности препаратов следует тщательно соотносить с информацией об их побочных эффектах (в особенности акатизии, которая ассоциируется с применением нейролептиков и метоклопрамида).

**Результаты клинических исследований
Достижение безболезненного состояния**

Нейролептики, НПВП и суматриптан в большей степени по сравнению с плацебо повышают вероятность достижения безболезненного состояния через определенное время после применения ●●○:

- суматриптан — через 30–120 мин (относительный риск (ОР)⁶ 4,73; 95% доверительный интервал (ДИ)⁷ 3,77–5,94);
- нейролептики (прохлорперазин, хлорпромазин или дроперидол) — через 60 мин (ОР 3,38; 95% ДИ 1,16–9,83);
- НПВП — через 60–120 мин (ОР 2,74; 95% ДИ 1,26–5,98).

Большее количество пациентов отметили полное устранение головной боли после применения дроперидола по сравнению с прохлорперазин (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,98). ●●○

Недостаточное количество данных не позволяет сделать выводы относительно вероятности достижения безболезненного состояния при применении других препаратов. ○○○

Значительное снижение интенсивности головной боли

Нейролептики и суматриптан обеспечивают значительное снижение интенсивности головной боли через определенное время после применения (по сравнению с плацебо) ●●○:

- нейролептики (галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин и дроперидол) — через 60 мин (ОР 2,69; 95% ДИ 1,66–4,34);
- суматриптан — через 60 мин (ОР 3,03; 95% ДИ 2,59–3,54);

связи с его применением. Таким образом, побочным явлением могут быть любой нежелательный или непредвиденный 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.).
⁶ Относительный риск (отношение рисков — ОР) — 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) (Прим. авт.).
⁷ 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%) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

³ 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.).

⁴ Все препараты, содержащие активные ингредиенты, могут иметь побочные эффекты. В настоящее время их называют побочными явлениями. Если известно, чем причиной возникновения побочного явления служит прием исследуемого препарата, то его называют побочной реакцией (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

⁵ Побочное явление (Adverse Event) — любые неблагоприятные клинические проявления, выявленные у больного или испытуемого, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной

- суматриптан — через 120 мин (ОР 2,61; 95% ДИ 2,09–3,26).

Снижение интенсивности головной боли

Результаты оценки интенсивности головной боли через определенное время после применения препаратов, полученные с применением 100-миллиметровой ВАШ (оценки боли, полученные с применением других шкал, конвертировались в формат ВАШ для возможности сравнения результатов различных исследований), представлены ниже в виде разности средних значений (mean difference — MD) по сравнению с плацебо.

Нейролептики, метоклопрамид, опиоиды и суматриптан значимо снижают интенсивность боли через определенное время после применения (по сравнению с плацебо) ●●○:

- нейролептики (хлорпромазин, галоперидол и прохлорперазин) — через промежуток времени от 30 мин до 4 ч (MD –4,6, 5,9 мм; 95% ДИ –54,87...–38,32);
- метоклопрамид — через 30–60 мин (MD –21,88 мм; 95% ДИ –27,38...–16,38);
- опиоиды (петидин, налбуфин, трамадол, гидроксизин + налбуфин) — через 45–60 мин (MD –16,73 мм; 95% ДИ –24,12...–9,33);
- суматриптан — через 30 мин (MD –15,45 мм; 95% ДИ –19,49...–11,41).

Нейролептики (хлорпромазин и прохлорперазин) как группа лекарственных средств в большей степени по сравнению с метоклопрамидом снижают интенсивность боли (MD 16,45 мм; 95% ДИ 2,08–30,83); однако при сравнении анальгезирующей эффективности метоклопрамида и прохлорперазина различия отсутствовали. ●○○

Не выявлено значимых различий в снижении интенсивности боли между прохлорперазин и дроперидолом. ●○○

Недостаточное количество доказательств не позволяет сделать выводы относительно способности других вмешательств снижать интенсивность головной боли при приступе мигрени (см. полную версию систематического обзора Sumarto Schellenberg E. et al., 2012a; b). ○○○

Предотвращение рецидива

Рецидив определяется как возобновление головной боли в течение периода последующего наблюдения⁸ после ее успешного первоначального лечения в отделении неотложной помощи.

Пациенты, получавшие дексаметазон в дополнение к стандартной abortивной терапии, реже отмечали рецидивы боли на протяжении до 72 ч после выписки по сравнению с пациентами, получавшими лечение плацебо + стандартная abortивная терапия (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,96). ●●○

Частота возникновения рецидивов головной боли в пределах 24 ч ниже при применении суматриптана по сравне-

нию с плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,90). ●○○

Количество других данных в отношении частоты возникновения рецидивов недостаточно для формулировки выводов, полезных для принятия клинических решений.

Непрямые сравнения с помощью статистических методов

Комбинированная терапия дигидроэрготамин + прохлорперазин или метоклопрамид, а также монотерапия нейролептиками снижают интенсивность боли на ≈ 40 мм по ВАШ (95% ДИ –60,9...–22,1). ●○○

Метоклопрамид, опиоиды и НПВП снижают интенсивность боли на ≈ 24 мм по ВАШ (95% ДИ –38,8...–12,0). ●○○

Дигидроэрготамин (монотерапия), суматриптан и ряд других, менее изученных, препаратов различных групп (гидроксизин, лидокаин, магния сульфат, октреотид и вальпроовая кислота (принятое в США название — вальпроат натрия)) снижают интенсивность боли на ≈ 12 –16 мм по ВАШ (95% ДИ –32,6...–0,5). ●○○

Статистически значимых данных относительно влияния других антиэметиков на интенсивность боли не получено. ●○○

Побочные эффекты

Недостаточное количество данных не позволяет сделать выводы относительно того, какое лечение сопровождается большей или меньшей частотой возникновения побочных эффектов. ○○○

Риск возникновения акатизии после применения нейролептиков или метоклопрамида в ≈ 10 раз выше по сравнению с плацебо.

Применение метоклопрамида и прохлорперазина часто сопровождается возникновением седативного эффекта (17% в обоих случаях).

Наиболее частые побочные эффекты применения дигидроэрготамин включают боль или припухлость в месте инъекции, раздражение тканей в области внутривенной инъекции, седативный эффект, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, тошноту или рвоту, а также учащенное сердцебиение и аритмию.

Наиболее частыми побочными эффектами применения триптанов являются местные реакции. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA; www.fda.gov) предупреждает, что при применении суматриптана существует риск возникновения коронарного вазоспазма у пациентов с наличием факторов риска развития коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний (установленных или неустановленных).

Применение НПВП и опиоидов ассоциируется с немногочисленными краткосрочными побочными эффектами.

Перспективы дальнейших исследований

- Необходимо проведение большего количества прямых сравнительных исследований для определения наиболее эффективных препаратов для быстрого снижения интенсивности

головной боли при приступе мигрени, достижения безболезненного состояния и предотвращения рецидива.

- Требуется изучить влияние пола, расы, продолжительности головной боли на характер ответа на лечение.
- Необходимо детальнее изучить влияние различных способов парентерального введения препаратов (внутривенный, внутримышечный и подкожный) на эффективность лечения при приступе мигрени.

Вопросы для обсуждения с пациентами

- Эффективность выбранных препаратов.
- Информация о побочных эффектах.
- Причины применения комбинированной терапии.
- Применение дексаметазона для предотвращения рецидива.
- Терапия мигрени в межприступный период для снижения необходимости обращения за неотложной помощью.

IX. Лечение при СБН

Введение

Систематический обзор проведен в ответ на запрос общественности с целью обобщить доказательные данные в отношении эффективности и безопасности различных терапевтических вмешательств при СБН (restless legs syndrome — RLS). В обзоре не рассматриваются вопросы лечения других расстройств сна, таких как синдром периодических движений конечностей (periodic limb movement disorder). В обзор включены результаты 53 рандомизированных контролируемых испытаний⁹ (РКИ) и обсервационных исследований, опубликованные до июня 2012 г. (ссылки на все включенные исследования — см. полную версию обзора (Wilt T.J. et al., 2012a; b). — Прим. авт.).

Это резюме для клиницистов призвано предоставить информацию, необходимую для обсуждения с пациентом различных подходов к лечению и способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациента. Вместе с тем представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

Актуальность

СБН, или болезнь Уиллиса — Экбома (Willis — Ekbohm disease) — неврологическое расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в ногах и непреодолимым побуждением двигать ими.

⁹Рандомизированное контролируемое испытание (син.: рандомизированное клиническое испытание) — Randomized Controlled Trial/RCT (син.: randomized clinical trial) — эксперимент, в котором исследователи проводят случайное отнесение отобранных для участия в испытании лиц к группам (например лечения или контроля), в которых будет или не будет проведено одно или несколько вмешательств, требующих сравнения. Результаты оценивают путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

⁸Последующее наблюдение — Follow-up — определение исходов вмешательства через один или несколько определенных сроков после его окончания (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).

Международной группой по изучению СБН (International RLS (IRLS) Study Group) установлены 4 эссенциальных диагностических критерия расстройства. Диагноз СБН устанавливается только при наличии всех 4 нижеперечисленных признаков:

1) непреодолимое побуждение к движению ногами, которое обычно сопровождается неприятными ощущениями в ногах;

2) неприятные ощущения в ногах или непреодолимое побуждение двигаться ими возникают или усиливаются в состоянии покоя, например в положении лежа или сидя;

3) неприятные ощущения в ногах или непреодолимое побуждение двигаться ими частично уменьшаются или полностью проходят при движениях, например при ходьбе, наклонах туловища, потягивании; облегчение длится по меньшей мере столько же, сколько и движение;

4) неприятные ощущения в ногах или непреодолимое побуждение двигаться ими усиливаются вечером или ночью или могут наблюдаться только в вечернее или ночное время суток.

Картина расстройства варьирует в зависимости от частоты и тяжести симптомов. При оценке по шкале IRLS Rating Scale (включает 10 пунктов, суммарное количество баллов находится в диапазоне от 0 (отсутствие симптомов) до 40 — см. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/RLS/RLSratingsscale.pdf> — Прим. авт.) различают СБН легкой степени тяжести (<10 баллов), средней степени тяжести (11–20 баллов), тяжелой (21–30 баллов) и очень тяжелой (>30 баллов). При легкой степени тяжести неудобства небольшие, но тяжелый СБН негативно сказывается на работе, социальной активности и жизнедеятельности в целом. Обусловленные СБН депривация сна и усталость в дневное время — частые причины обращения пациентов за медицинской помощью. Тяжелый СБН — хроническое прогрессирующее расстройство, требующее продолжительного лечения.

В США распространенность СБН составляет 1,5–7,4% среди взрослых. Вариабельность показателя отражает различные подходы к диагностике расстройства, а также определению его частоты и тяжести. Этиология первичного СБН неизвестна; в качестве вторичного расстройство возможно при таких состояниях, как дефицит железа, терминальная стадия почечной недостаточности и беременность. Недостаток сна и его расстройства, такие как синдром ночного апноэ, могут усиливать проявления СБН.

Терапевтические опции при СБН включают нефармакологические и фармакологические подходы. К первым относят применение устройств для пневматической компрессии, светолечение с использованием излучения ближнего инфракрасного диапазона, выполнение физических упражнений с сопряжением для нижней части тела и применение препаратов растительного происхождения. Основные классы фармакологических средств, применяемых при лечении

Таблица 2

Фармакологические вмешательства, рассматриваемые в систематическом обзоре*

Лекарственные средства	INN	Одобен FDA для применения при СБН
Допаминергические препараты	Леводопа	Нет
	Ропинирол	Да
	Прамипексол	Да
	Ротиготин пластырь	Да
	Габапентина знакарбил	Да
Антиконвульсанты (лиганды альфа-2-дельта ($\alpha_2\delta$)-субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе)	Габалентин	Нет
	Прегабалин	Нет
Препараты железа	Большое количество наименований	Нет

*Систематический обзор также предполагал анализ вмешательств с применением седативных/снотворных препаратов и опиоидов, однако исследований по изучению эффективности препаратов этих групп при СБН, соответствующих критериям включения в систематический обзор, не выявлено. Препараты этих групп не одобрены FDA для применения при СБН.

СБН, представлены в табл. 2. Выбор препарата зависит от частоты и тяжести симптомов.

Применение допаминергических препаратов может приводить к развитию так называемого феномена усиления (в русскоязычной литературе данный феномен также принято называть «аугментацией». — Прим. авт.). Это осложнение лекарственной терапии заключается в эскалации проявлений СБН и характеризуется повышением интенсивности симптомов, их более ранним появлением (в дневное время), уменьшением бессимптомного периода в состоянии покоя, вовлечением других частей тела — рук, туловища, лица. Согласно результатам последних исследований, аугментация чаще возникает при применении леводопы по сравнению с агонистами допамина. Феномен усиления может стать причиной ухудшения исходов лечения, перехода на применение препарата другого класса, прекращения лечения (Allen R.P. et al., 2011; García-Borreguero D. et al., 2012). Аугментацию обычно считают устраненной при отмене вызвавшего ее препарата или при переходе пациента на применение другого препарата (Allen R.P. et al., 2011; García-Borreguero D. et al., 2012).

Клиницисты испытывают трудности при диагностике СБН, при определении степени его тяжести и при оценке преимуществ и недостатков лечения. Будучи актуальными как для врачей общей практики, так и для специалистов эти проблемы все же острее могут ощущаться в условиях общей практики.

Выводы

В плацебо-контролируемых исследованиях установлена способность агонистов допамина и $\alpha_2\delta$ -лигандов уменьшать выраженность проявлений СБН, расстройств сна (по отчетам пациентов) и улучшать качество жизни больных с СБН.

Данные среднего уровня доказательности свидетельствуют об эффективности внутривенного применения препаратов железа в уменьшении выраженности симптомов СБН.

Исследований по изучению эффективности седативных/снотворных препаратов и опиоидов при СБН, соответствующих критериям включения в систематический обзор, не выявлено. Кроме того, при применении препаратов этих

групп возможно развитие серьезных побочных явлений¹⁰.

Уменьшение выраженности симптомов возможно при применении нефармакологических вмешательств — устройств для пневматической компрессии, излучения ближнего инфракрасного диапазона, физических упражнений (данные низкого и среднего уровня доказательности).

Фармакологические вмешательства сопровождаются высокой частотой возникновения побочных эффектов и выведения пациентов из исследований¹¹ вследствие непереносимости побочных эффектов или низкой эффективности.

Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о высокой частоте возникновения феномена усиления (аугментации) при применении допаминергических препаратов.

Во включенных в систематический обзор исследованиях принимали участие взрослые пациенты с СБН средней степени тяжести и тяжелым. Долгосрочная эффективность и применимость рассмотренных вмешательств у пациентов с СБН легкой степени тяжести или менее частыми его проявлениями у больных со вторичным СБН и у детей не установлены.

Результаты исследований Шкалы для оценки исходов

Оценочная шкала IRLS Rating Scale (частично описанная выше) включает 10 вопросов, ответы на которые по 5-балльной системе (0–4) позволяют оценить интенсивность и частоту проявлений СБН, а также его последствия. Клинически значимыми

¹⁰Серьезное 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.).

¹¹«Пациенты, выведенные из исследования» (Withdrawals) — пациенты, которые выведены из испытания по решению исследователя вследствие непереносимости побочных явлений, низкой эффективности, невыполнения требований протокола и др. Сравн.: «Пациенты, выбывшие из исследования» (Dropouts) — пациенты, выбывшие из исследования ранее предусмотренного протоколом срока по любой причине (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002) (Прим. авт.).

критериями ответа на лечение являются: резолюция симптомов (0 баллов); снижение тяжести СБН с очень тяжелого или тяжелого до средней или легкой степени; уменьшение суммарного количества баллов на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным.

Шкала общего клинического впечатления Clinical Global Impressions (CGI) Scale позволяет оценить тяжесть заболевания и улучшение по сравнению с исходным состоянием (эти пункты оцениваются по 7-балльной системе), а также терапевтический и побочные эффекты лечения. Оценки пунктов не суммируются. Один пункт шкалы (улучшение) оценивается врачом (CGI) или пациентом (Patient Global Impressions — PGI). Клинически значимыми критериями ответа на лечение являются оценки врача и пациента «существенное улучшение» («much improved») и «очень выраженное улучшение» («very much improved»).

Шкала оценки качества жизни пациентов с СБН (RLS Quality of Life (RLS-QoL) Scale) предполагает получение суммарного показателя на основе оценки различных аспектов жизнедеятельности по 18 пунктам, включая повседневную деятельность, социальную активность и организацию поездок, утреннюю активность и концентрацию, сон и половую активность, которые оцениваются по 5-балльной системе.

Расстройства сна по шкале Medical Outcomes Study-Sleep Problem Index II (MOS-SPI-II) Scale оценивает пациент по 12 пунктам, включая засыпание, поддержание сна, его продолжительность, качество и адекватность, сонливость в дневное время.

Эффективность

Агонисты дофамина (ропинирол, прамипексол и ротиготин)

По сравнению с плацебо применение агонистов дофамина способствует:

- увеличению доли пациентов с клинически значимым ответом на лечение (уменьшение суммарного количества баллов по шкале IRLS Rating Scale на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным; «существенное улучшение» или «очень выраженное улучшение» по данным CGI и PGI); ●●●
- редукции проявлений СБН; ●●●
- улучшению качества жизни пациентов с СБН; ●●●
- уменьшению выраженности расстройств сна (по отчетам пациентов). ●●●

$\alpha_2\beta$ -лиганды (габапентин, занакарбил, прегабалин)

По сравнению с плацебо применение $\alpha_2\beta$ -лигандов способствует:

- увеличению доли пациентов с клинически значимым ответом на лечение; ●●●
- улучшению качества жизни пациентов с СБН; ●○○
- уменьшению выраженности расстройств сна (по отчетам пациентов). ●○○

Также, габапентин, занакарбил способствует улучшению адекватности сна (со-

четание достаточной продолжительности и качества сна. — Прим. авт.) по данным шкалы MOS-SPI-II. ●●●

Препараты железа

Результаты одного небольшого исследования хорошего методологического качества (уровень железа в сыворотке крови участников составлял 26,8 мкг/л у женщин и 63,6 мкг/л — у мужчин) показали, что применение карбоксимальтозы железа внутривенно способствует (по сравнению с плацебо):

- некоторому уменьшению выраженности симптомов при оценке по шкале IRLS Rating Scale; ●●○
- некоторому улучшению качества жизни пациентов с СБН; ●●○
- некоторому уменьшению выраженности расстройств сна (по отчетам пациентов). ●○○

В двух небольших РКИ изучали эффективность применения препаратов железа по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с дефицитом железа и вторичным СБН. В первом исследовании препараты железа применяли внутривенно (уровень железа в сыворотке крови участников составлял 20,55 мкг/л), во втором — внутрь (данные в отношении уровня железа в сыворотке крови участников не представлены). Применение препаратов железа способствовало увеличению доли пациентов, ответивших на лечение, и уменьшению выраженности симптомов СБН (при оценке обоих исходов по шкале IRLS Rating Scale). ●○○

Опиоиды и снотворные препараты

Исследований по изучению эффективности опиоидов и седативных/снотворных препаратов при СБН, соответствующих критериям включения в систематический обзор, не выявлено. ○○○ Вместе с тем препараты этих групп иногда применяют при лечении пациентов с СБН.

Нефармакологические вмешательства

Применение устройств для пневматической компрессии способствует уменьшению выраженности симптомов по шкале IRLS Rating Scale в большей степени по сравнению с симуляторами. ●●○

Лечение излучением ближнего инфракрасного диапазона способствует уменьшению выраженности симптомов по шкале IRLS Rating Scale в большей степени по сравнению с симуляторами. ●○○

Выполнение физических упражнений с сопротивлением и ходьба на тредмиле способствуют уменьшению выраженности симптомов по шкале IRLS Rating Scale, но характеризуются низкой приверженностью. ●○○

Экстракт валерианы неэффективен при лечении пациентов с СБН. ●○○

Побочные эффекты

Агонисты дофамина (ропинирол, прамипексол и ротиготин)

Применение агонистов дофамина сопровождается более частым возникновением побочных эффектов по сравнению с плацебо.

Частота выведения пациентов из исследований вследствие непереносимости побочных эффектов была выше при при-

менении агонистов дофамина по сравнению с плацебо (в основном результаты исследований с применением ротиготина трансдермально). ●○○

Количество пациентов, у которых зарегистрирован по меньшей мере один побочный эффект, было больше при применении агонистов дофамина по сравнению с плацебо. ●●●

Краткосрочные побочные эффекты при применении агонистов дофамина включают тошноту, рвоту, сонливость и усталость. ●●●

Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о высокой частоте возникновения феномена усиления (аугментации) при применении допаминергических препаратов (агонисты дофамина и леводопа) — в пределах от 2,3 до 60% (причины такого значительного разброса значений не установлены).

$\alpha_2\beta$ -лиганды (габапентин, занакарбил, прегабалин)

Применение $\alpha_2\beta$ -лигандов сопровождается более частым возникновением побочных эффектов по сравнению с плацебо.

Количество пациентов, у которых был зарегистрирован по меньшей мере один побочный эффект, было больше при применении $\alpha_2\beta$ -лигандов по сравнению с плацебо. ●●○

При применении $\alpha_2\beta$ -лигандов значительно чаще по сравнению с плацебо регистрировали такие побочные эффекты, как сонливость, нарушение равновесия или головокружение, сухость во рту. ●●●

Частота выведения пациентов из исследований (по любой причине) была ниже при применении $\alpha_2\beta$ -лигандов по сравнению с плацебо. ●●●

Суммарная статистика эффективности и безопасности фармакотерапевтических вмешательств при СБН представлены в табл. 3 и 4.

Перспективы дальнейших исследований

Большинство исследований, включенных в этот систематический обзор, были исследованиями эффективности. Прямых сравнительных исследований медицинских вмешательств при СБН не выявлено. Результаты включенных в обзор исследований не позволяют сделать достоверные выводы о сравнительной эффективности и безопасности различных терапевтических вмешательств при СБН.

Существующая доказательная база содержит в основном данные о фармакологическом лечении при СБН. Остаются неизученными эффективность нефармакологических подходов, включая фитотерапию, психосоматическую медицину (mind-body medicine) и мануальную терапию, а также безрецептурных железосодержащих диетических добавок.

Большинство исследований, включенных в систематический обзор, проведено с участием пациентов с СБН средней степени тяжести и тяжелым. Эффективность рассмотренных вмешательств у пациентов с СБН легкой степени тяжести остается не изученной.

Таблица 3

Исходы плацебо-контролируемых испытаний агонистов дофамина

Исходы активного лечения по сравнению с плацебо	Препарат	Количество РКИ	Количество участников	Оценка эффекта [95% ДИ]	Абсолютный эффект на 100 пациентов [95% ДИ]
Увеличение количества пациентов, ответивших на лечение по данным IRLS Rating Scale (уменьшение суммарного количества баллов на >50% по сравнению с исходным) ●●●	Прамипексол	3	1079	OR 1,46 [1,22–1,74]	21 [10–34]
	Ротиготин	4	1139	OR 1,76 [1,47–2,10]	25 [16–37]
Увеличение количества пациентов, ответивших на лечение по данным шкалы CGI (существенное или очень выраженное улучшение) ●●●●	Прамипексол	5	1747	OR 1,61 [1,40–1,86]	25 [17–36]
	Ропиниrol	6	1608	OR 1,37 [1,25–1,50]	18 [12–24]
	Ротиготин	4	1091	OR 1,37 [1,22–1,54]	19 [12–28]
Улучшение качества жизни пациентов с СБН ●●●	Прамипексол	3	912	SMD ¹ –0,43 [–0,61...–0,25]	Не сообщается
	Ропиниrol	2	643	SMD –0,30 [–0,45...–0,14]	Не сообщается
	Ротиготин	4	585	SMD –0,37 [–0,60...–0,13]	Не сообщается
Уменьшение выраженности расстройств сна при оценке пациентами по шкале MOS-SPI-II ●●●	Прамипексол	1	356	SMD 0,36 [0,15–0,57]	Не сообщается
	Ропиниrol	4	1237	SMD 0,37 [0,24–0,49]	Не сообщается
	Ротиготин	3	459	SMD 0,43 [0,24–0,61]	Не сообщается
Повышение частоты выведения пациентов из исследований вследствие непереносимости побочных явлений ●●○	Прамипексол	5	1791	OR 0,97 [0,69–1,35]	Не сообщается
	Ропиниrol	7	1698	OR 1,48 [0,99–2,20]	Не сообщается
	Ротиготин	4	1370	OR 2,50 [1,33–4,70]	Не сообщается
Увеличение количества пациентов с >1 побочным явлением ●●●	Прамипексол	5	1790	OR 1,16 [1,04–1,29] ²	Не сообщается
	Ропиниrol	7	1695	OR 1,20 [1,10–1,32]	Не сообщается
	Ротиготин	4	1369	OR 1,25 [1,00–1,59]	Не сообщается

¹Абсолютный эффект (здесь и в табл. 4) – дополнительное количество пациентов, ответивших на лечение, в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо.
²SMD (Standardised mean difference) – стандартизованная разность средних – различие между двумя средними, деленное на значение оценки внутригруппового стандартного отклонения. Если исход (например боль) оценивают в разных исследованиях не одними и теми же способами (с использованием разных шкал), то нельзя провести прямое сравнение или объединение результатов исследований в систематическом обзоре. Выражая эффекты через стандартизованную безразмерную величину, можно объединять результаты. Стандартизованная разность средних иногда обозначается как показатель d (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001) (Прим. авт.).
³Авторы реферата приводят пример интерпретации данных: OR 1,16 означает, что у пациентов, принимавших прамипексол, вероятность возникновения >1 побочного явления на 16% выше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Таблица 4

Исходы плацебо-контролируемых испытаний α,β-лигандов

Исходы активного лечения по сравнению с плацебо	Препарат	Количество РКИ	Количество участников	Оценка эффекта [95% ДИ]	Абсолютный эффект на 100 пациентов [95% ДИ]
Увеличение количества пациентов, ответивших на лечение по данным IRLS Rating Scale (уменьшение суммарного количества баллов на >50% по сравнению с исходным) ●●●	Габалентина	1	321	OR 1,54 [1,18–2,01]	21 [7–40]
	Прегабалин	2	182	OR 2,03 [1,33–3,11]	34 [11–69]
Увеличение количества пациентов, ответивших на лечение по данным шкалы CGI (существенное или очень выраженное улучшение) ●●●●	Габалентина	2	431	OR 1,80 [1,51–2,14]	33 [21–48]
	знакарбил	1	44	OR 1,14 [0,80–1,64]	9 [–12...40]
Улучшение качества жизни пациентов с СБН ●○○	Габалентина	1	538	SMD 0,42 [0,16–0,69]	Не сообщается
	знакарбил	1	124	SMD –0,05 [–0,65...0,55]	Не сообщается
Уменьшение выраженности расстройств сна при оценке пациентами по шкале MOS-SPI-II ●●●	Габалентина	2	431	SMD 0,53 [0,33–0,72]	Не сообщается
	знакарбил	3	738	OR 1,09 [1,00–1,19]	Не сообщается
Увеличение количества пациентов с >1 побочным явлением ●●○	Габалентина	3	738	OR 1,09 [1,00–1,19]	Не сообщается
	знакарбил	2	195	OR 1,67 [0,74–3,80]	Не сообщается

Не выявлено доказательных данных в отношении эффективности медицинских вмешательств при СБН в определенных подгруппах пациентов, таких как дети, взрослые пациенты старшего возраста с сопутствующей патологией, пациенты с вторичным СБН (на фоне железодефицитных состояний или терминальной стадии почечной недостаточности, в период беременности).

Не изучена терапевтическая эффективность в отдаленный период.

Практически не изучены характеристики пациентов, повышающие риск развития феномена усиления (аугментации).

Во включенных в обзор исследованиях недостаточно использовали объективные критерии оценки расстройств сна.

Ощущается нехватка информации о влиянии факторов окружающей среды на СБН и исходы его лечения.

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

Что собой представляет СБН? Информирование о том, что это расстройство поддается лечению.

Вероятность прогрессирования СБН до хронического состояния, требующего лечения в случаях средней тяжести и тяжелых.

Доступные в настоящее время фармакологические и нефармакологические подходы к лечению расстройства.

Существующие доказательства эффективности различных терапевтических вмешательств в отношении симптомов, качества жизни пациентов и сна.

Существующие данные о побочных эффектах различных терапевтических вмешательств.

Вероятность развития у пациента феномена усиления при применении леводопы или агонистов дофамина (возможными проявлениями аугментации необходимо интересоваться при каждом визите пациента).

Х. ПКИТ и СЛИТ при аллергическом рините/риноконъюнктивите и БА

Введение

Цель систематического обзора – обобщить доказательные данные в отношении

эффективности, сравнительной эффективности и безопасности ПКИТ (англ.: subcutaneous immunotherapy – SCIT) и СЛИТ (англ.: sublingual immunotherapy – SLIT) у взрослых и детей. В обзор включены РКИ, результаты которых были опубликованы с января 1967 г. по май 2012 г., из них 74 посвящены эффективности и безопасности ПКИТ, 60 – СЛИТ, а 8 были прямыми сравнительными исследованиями обоих методов иммунотерапии (ссылки на все включенные исследования – см. полную версию обзора (Lin S.Y. et al., 2013a; b). — Прим. авт.).

Это резюме для клиницистов призвано предоставлять информацию, способствующую принятию обоснованных решений, учитывающих также ценности и предпочтения пациента. Представленные доказательства не следует рассматривать как клинические рекомендации или руководства.

Актуальность

Ведение пациентов с аллергическим ринитом и аллергической БА включает мероприятия, направленные на исключение контакта с установленным или предполагаемым аллергеном (элиминацион-

Таблица 5

Эффективность и сравнительная эффективность ПКИТ и СЛИТ у взрослых¹

Исходы	ПКИТ по сравнению с плацебо или стандартной терапией	СЛИТ по сравнению с плацебо или стандартной терапией	ПКИТ vs СЛИТ
Уменьшение выраженности симптомов БА	На 17–84% более значительное по сравнению с контрольными группами (16 РКИ, n=1178) ●●●●	Значимое по сравнению с контрольными группами во всех исследованиях (13 РКИ, n=625) ●●●●	Несколько более значительное при ПКИТ по сравнению со СЛИТ (4 РКИ, n=171) ●○○○
Уменьшение потребления противоастматических препаратов	Установлено по сравнению с контрольными группами в 42% исследований (12 РКИ, n=1062) ●●●●	○○○	○○○
Уменьшение выраженности симптомов БА + уменьшение потребления противоастматических препаратов	Значимое по сравнению с плацебо в 83% исследований (6 РКИ, n=196) ●○○○	○○○	○○○
Уменьшение выраженности симптомов ринита/риноконъюнктивита	Значимое по сравнению с контрольными группами в 73% исследований (25 РКИ, n=1734) ●●●●	Значимое по сравнению с контрольными группами в 56% исследований (36 РКИ, n=2658) ●●●●	Более значительное при ПКИТ по сравнению со СЛИТ (6 РКИ, n=412) ●●○○
Уменьшение выраженности симптомов конъюнктивита	Значимое по сравнению с плацебо в 43% исследований (14 РКИ, n=1104) ●●●●	Значимое по сравнению с плацебо в 46% исследований (13 РКИ, n=1074) ●●○○	○○○
Уменьшение потребления препаратов, применяемых при рините/риноконъюнктивите	Значимое по сравнению с контрольными группами в 70% исследований (10 РКИ, n=564) ●●○○	○○○	○○○
Уменьшение выраженности комплекса симптомов (назальных, глазных, бронхиальных)	Значимое по сравнению с плацебо в 67% исследований (6 РКИ, n=591) ●●●●	○○○	○○○
Уменьшение выраженности симптомов ринита/риноконъюнктивита + уменьшение потребления препаратов, применяемых при рините/риноконъюнктивите	Значимое по сравнению с контрольными группами в 83% исследований (6 РКИ, n=400) ●○○○	○○○	○○○
Уменьшение выраженности симптомов БА и ринита/риноконъюнктивита	На 21–68% более значительное по сравнению с контрольными группами (5 РКИ, n=175) ●●○○	Значимое по сравнению с контрольными группами в 80% исследований (5 РКИ, n=308) ●●○○	○○○
Уменьшение потребления препаратов, применяемых при БА и риноконъюнктивите	На 14–83% более значительное по сравнению с контрольными группами при БА (5 РКИ, n=203); значимое по сравнению с контрольными группами при риноконъюнктивите в 91% исследований (11 РКИ, n=768) ●●●●	Значимое по сравнению с контрольными группами в 47% исследований (38 РКИ, n=2724) ●●○○	Согласующихся различий между ПКИТ и СЛИТ не выявлено (5 РКИ, n=219) ●○○○
Уменьшение выраженности симптомов БА и ринита/риноконъюнктивита + уменьшение потребления препаратов, применяемых при БА и рините/риноконъюнктивите	○○○	Значимое по сравнению с контрольными группами в 68% исследований (19 РКИ, n=1462) ●●○○	Более значительное при ПКИТ в 1 из 2 исследований (2 РКИ, n=65) ●○○○
Улучшение качества жизни пациентов с ринитом/риноконъюнктивитом	Значимое по сравнению с плацебо по данным RQLQ ^{III} или SF-36 ^{IV} в 67% исследований (6 РКИ, n=889) ●●●●	Значимое по сравнению с контрольными группами по данным RQLQ в 75% исследований (8 РКИ, n=819) ●●●●	○○○

¹Здесь и в табл. 6: в исследованиях использовались различные шкалы и системы оценки. Продолжительность периода последующего наблюдения составляла от 1 сезона палинации до 6 лет. Стандартная терапия в исследованиях варьировала и могла включать элиминационные мероприятия и/или медикаментозное лечение, в том числе применение кортикостероидов или препаратов хромоглициевой кислоты интраназально, антигистаминных препаратов внутрь, деконгестантов, агонистов бета-адренорецепторов, кортикостероидов внутрь, бронходилататоров, кортикостероидов в форме глазных капель и монтелукаста.

^{II}Здесь и в табл. 6: n – общее количество участников РКИ (Прим. авт.).

^{III}Здесь и в табл. 6: RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) – опросник для оценки качества жизни больных риноконъюнктивитом (Прим. авт.).

^{IV}SF-36® (Short Form (36) Health Survey) – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациентов (Прим. авт.).

ные мероприятия. — Прим. авт.), фармакотерапию и иммунотерапию. Повседневное применение лекарственных средств при аллергическом рините вызывает проблемы, связанные с соблюдением предписанного режима терапии, безопасностью лечения и его стоимостью. Продолжительное применение ингаляционных кортикостероидов, бронходилататоров длительного действия и антагонистов лейкотриеновых рецепторов для контроля БА сопровождается риском возникновения тяжелых и средней степени тяжести побочных эффектов.

Аллергенспецифическую иммунотерапию, как правило, применяют у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом и аллергической БА при неэффективности медикаментозных и элиминационных мероприятий, при непереносимости лекарственных средств или при несоблюдении режимов длительной терапии. FDA одобрило ПКИТ с применением экстрактов аллергенов при лечении аллергического ринита и аллергической БА.

В США для уменьшения выраженности или устранения проявлений аллергии пациентам проводят иммунотерапию инъекционным подкожным методом, вводя соответствующий аллергенсодержащий экстракт в возрастающей дозе. Большой интерес вызывает возможность сублингвального применения таких аллерговакцин в качестве альтернативы ПКИТ. Во включенных в систематический обзор исследованиях СЛИТ проводили с применением аллергенсодержащих экстрактов только в форме капель. Исследования с применением аллерговакцин в форме таблеток для СЛИТ не рассматривали. При проведении СЛИТ аллергенсодержащий экстракт капают под язык для локальной абсорбции. Цель СЛИТ — достижение десенсибилизации пациента с аллергией на период от нескольких месяцев до нескольких лет и уменьшение выраженности аллергических проявлений. В настоящее время СЛИТ не одобрена FDA для применения в США. Однако некоторые врачи при лечении пациентов

с аллергическими заболеваниями дыхательных путей назначают аллергенсодержащие экстракты, выпускаемые в форме для подкожного введения, сублингвально. Это в основном относится к аллерговакцинам, которые на протяжении нескольких лет исследовались в США и Европе и одобрены для применения европейскими регуляторными органами.

Выводы и результаты клинических исследований

- В целом существует достаточно доказательств в пользу эффективности и безопасности применения как ПКИТ, так и СЛИТ у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом и БА (табл. 5 и 6).
- Вместе с тем недостаточное количество доказательных данных не позволяет сделать выводы о преимуществе какого-либо из методов — ПКИТ или СЛИТ.
- ПКИТ и СЛИТ, как правило, безопасны, несмотря на частые сообщения о мест-

- ных реакциях вне зависимости от способа введения аллергена (табл. 7).
- Серьезные, угрожающие жизни побочные реакции редки, однако риск их возникновения существует (см. ПКИТ в табл. 7). В исследованиях по изучению СЛИТ участвовали в основном пациенты с аллергическим ринитом и/или легкой БА. Поэтому их результаты в отношении безопасности СЛИТ не следует экстраполировать на пациентов с более тяжелой патологией.
- В большинстве включенных в систематический обзор исследований при проведении иммунотерапии использовали один аллерген (табл. 8). Достаточно сложно экстраполировать эти результаты на режимы иммунотерапии с при-

менением смеси аллергенов, которые часто используют в клинической практике в США.

- В связи с большим разнообразием применяемых режимов СЛИТ вопросы относительно величины поддерживающей дозы и продолжительности терапии остаются открытыми.

Перспективы дальнейших исследований

- Необходимы дополнительные исследования по изучению эффективности и безопасности ПКИТ и СЛИТ с применением смеси аллергенов.
- Изучение эффективности ПКИТ и СЛИТ с применением единичных аллергенов по сравнению со смесями аллергенов.

- Изучение эффективности и безопасности ПКИТ и СЛИТ в определенных субпопуляциях пациентов (беременные, пациенты с моно- или поливалентной сенситизацией, пациенты с тяжелой БА, городские или сельские жители).
- Определение способности ПКИТ и СЛИТ останавливать или видоизменять атопический марш у детей с высоким риском развития аллергического ринита и БА, а также оптимального возраста начала иммунотерапии.
- Определение величины поддерживающей дозы аллергенов, дозовых режимов и продолжительности ПКИТ и СЛИТ.

Таблица 6

Эффективность и сравнительная эффективность ПКИТ и СЛИТ у детей

Исходы	ПКИТ по сравнению с плацебо или стандартной терапией	СЛИТ по сравнению с плацебо или стандартной терапией	ПКИТ vs СЛИТ
Уменьшение выраженности симптомов БА	Значимое улучшение по сравнению с контрольными группами в 50% исследований (6 РКИ, n=550) ●●○	Значимое улучшение по сравнению с контрольными группами во всех исследованиях (9 РКИ, n=471) ●●●	Более значительное при ПКИТ по сравнению со СЛИТ в 67% исследований (3 РКИ, n=135) ●○○
Уменьшение потребления противоастматических препаратов	Значимое в 50% исследований (4 РКИ, n=470) ●○○	○○○	○○○
Уменьшение выраженности симптомов ринита/риноконъюнктивита	Значимое по сравнению с плацебо в 67% исследований (3 РКИ, n=285) ●●○	Значимое по сравнению с контрольными группами в 42% исследований (12 РКИ, n=1065) ●●○	○○○
Уменьшение выраженности симптомов конъюнктивита	Значимое по сравнению с плацебо в 67% исследований (3 РКИ, n=285) ●●○	Значимое по сравнению с плацебо в 40% исследований (5 РКИ, n=513) ●●○	○○○
Уменьшение выраженности симптомов БА и ринита/риноконъюнктивита	○○○	Значимое при СЛИТ с применением аллергена в высокой и низкой дозе по сравнению с плацебо (1 RCT, n=98) ●●○	Несколько более значительное при ПКИТ по сравнению со СЛИТ в отношении симптомов ринита и/или конъюнктивита (3 РКИ, n=135) ●○○
Уменьшение потребления препаратов, применяемых при БА и риноконъюнктивите	Установлено по сравнению с контрольными группами в обоих исследованиях (2 РКИ, n=80) ●○○	Значимое по сравнению с контрольными группами в 42% исследований (13 РКИ, n=1078) ●●○	Несколько более значительное при СЛИТ по сравнению с ПКИТ, но результаты противоречивые (3 РКИ, n=135) ●○○
Уменьшение выраженности симптомов БА и ринита/риноконъюнктивита + уменьшение потребления препаратов, применяемых при БА и рините/риноконъюнктивите	Значимое по сравнению с плацебо в обоих исследованиях (2 РКИ, n=85) ●○○	Значимое по сравнению с контрольными группами в 50% исследований (2 РКИ, n=329) ●●○	○○○
Улучшение качества жизни пациентов с ринитом/риноконъюнктивитом	Значимое по сравнению с контрольными группами по данным RQLQ в обоих исследованиях (2 РКИ, n=350) ●○○	○○○	○○○

Таблица 7

Побочные эффекты*

РКИ	Взрослые	Дети
ПКИТ	Местные реакции (покраснение, припухлость, зуд или уплотнение в месте инъекции) в большинстве случаев были легкими, отмечались у 5–58% пациентов и при 0,6–54% инъекций, возникали чаще по сравнению с системными реакциями. Наиболее частыми системными реакциями были респираторные, которые наблюдались у <46% пациентов и при <3% инъекций. Общие симптомы (головная боль, усталость, артрит) отмечались у <44% пациентов и в большинстве случаев были легкими или неутонченными. Данные о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта были представлены только в одном исследовании. В 4 исследованиях (205 пациентов) зарегистрированы 13 анафилактических реакций. Случаев смерти не отмечено	Местные реакции были наиболее частыми побочными эффектами ПКИТ у детей. Случаев анафилаксии или смерти не отмечено
СЛИТ	Местные реакции (раздражение, зуд, припухлость или боль в полости рта) в большинстве случаев были легкими, наблюдались часто – у 0,2–97% пациентов. Системные реакции чаще регистрировали у пациентов, получавших СЛИТ, по сравнению с контрольными группами (симптомы конъюнктивита, ринита и БА, кожные реакции, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы). Угрожающих жизни побочных реакций, случаев анафилаксии или смерти во включенных в систематический обзор исследованиях не отмечено	Местные реакции (раздражение, зуд, припухлость или боль в полости рта) были частыми, но легкими. Угрожающих жизни побочных реакций, случаев анафилаксии или смерти во включенных в систематический обзор исследованиях не отмечено. Данных в отношении других побочных эффектов недостаточно
ПКИТ vs СЛИТ	Регистрация и представление данных о побочных эффектах в исследованиях не были ни едиными, ни сопоставимыми. Местные реакции были частыми, легкими или умеренной степени тяжести. Представлен один отчет об анафилаксии при проведении ПКИТ. Случаев смерти не отмечено	Местные реакции регистрировали у пациентов обеих групп. Системных реакций при проведении СЛИТ не отмечено. При проведении ПКИТ у детей зарегистрирован случай анафилаксии и 3 системные реакции (респираторные)

*Информация о побочных эффектах была представлена не во всех исследованиях; провести метаанализ побочных эффектов не представлялось возможным в связи с отсутствием согласующихся способов представления соответствующих данных в различных исследованиях.

Таблица 8 Включенные в систематический обзор исследования (ПКИТ, СЛИТ и ПКИТ vs СЛИТ) в зависимости от используемого аллергена

Аллергены	ПКИТ	СЛИТ	ПКИТ vs СЛИТ
Клещи домашней пыли ^a	21	14	6
Луговые травы ^b	11	15	–
Сорные травы ^c	9	7	–
Кошки	5	2	–
Собаки	1	–	–
Плесневые грибы ^d	6	2	–
Деревья ^e	6	13	2
Множественные аллергены	15	7	–

^aDermatophagoides pteronyssinus, D. farinae или неустановленные.

^bБермудская трава, ежа сборная, овсяница луговая, рожь посевная (Secale cereal) или невыясненная, тимофеевка луговая, невыясненные аллергены или смесь аллергенов.

^cПодорожник ланцетолистный, кохия, полынь, постенница, амброзия (короткая, западная или невыясненная), солянка русская, лебеда.

^dAlternaria, Aspergillus или Cladosporium.

^eИльм американский, кипарис болотный, береза, тополь, финиковая пальма, японский кедр, платан кленолистный, клен, можжевельник мексиканский, маслина европейская, ясень пенсильванский/лацетный, белая береза, дуб белый, смесь аллергенов.

- Проведение дополнительных прямых сравнительных исследований ПКИТ и СЛИТ у детей и взрослых.
- Оптимизация стандартизации аллергенов для подкожного и сублингвального применения.

Вопросы для обсуждения с пациентами

- Преимущества и побочные эффекты ПКИТ или СЛИТ.
- Коморбидные состояния, наличие которых может влиять на назначение ПКИТ или СЛИТ.
- Рецептурные или безрецептурные препараты, которые пациент принимает при проведении ПКИТ или СЛИТ.
- Возможные побочные эффекты и порядок информирования врача в случае их возникновения.
- Частота проведения ПКИТ или СЛИТ.
- Длительность проведения ПКИТ или СЛИТ.
- Стоимость ПКИТ или СЛИТ.

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).

Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.) (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 (http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf).

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

Юрьев К.Л. (2013b) Обзоры сравнительной эффективности медицинских вмешательств АНРQ. 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. Укр. мед. часопис, 6(98): 84–93 (<http://www.umj.com.ua/article/68599>).

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>).

Allen R.P., Ondo W.G., Ball E. et al. (2011) Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. Sleep Med., 12(5): 431–439.

García-Borreguero D., Högl B., Ferini-Strambi L. et al. (2012) Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. Mov. Disord., 27(2): 277–283.

John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science (2013a) Acute Migraine Treatment in Emergency Settings. In: Com-

parative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007– (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164542>).

John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science (2013b) Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy To Treat Allergic Rhinitis/Rhinoconjunctivitis and Asthma. 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/NBK158932>).

John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science (2013c) Treatment for Restless Legs Syndrome. 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/NBK159745>).

Lin S.Y., Erekosima N., Suarez-Cuervo C. et al. (2013a) Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 111 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240>).

Lin S.Y., Erekosima N., Suarez-Cuervo C. et al. (2013b) Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. Comparative Effectiveness Review No. 111. Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10061-I. AHRQ Publication No. 13-EHC061-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Errata added May and August 2013 (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>).

Sumamo Schellenberg E., Dryden D.M., Pasichnyk D. et al. (2012a) Acute Migraine Treatment in Emergency Settings [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 84 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115368>).

Sumamo Schellenberg E., Dryden D.M., Pasichnyk D. et al. (2012b) Acute Migraine Treatment in Emergency Settings. Comparative Effectiveness Review No. 84. Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10021-I. AHRQ Publication No. 12(13)-EHC142-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>).

Wilt T.J., MacDonald R., Ouellette J. et al. (2012a) Treatment for Restless Legs Syndrome [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Comparative Effectiveness Reviews, No. 86 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115385>).

Wilt T.J., MacDonald R., Ouellette J. et al. (2012b) Treatment for Restless Legs Syndrome. Comparative Effectiveness Review No. 86. Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10064-I. AHRQ Publication No. 12(13)-EHC147-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov>).