Бепантен® МАЗЬ

№1 В ВЫПИСКЕ ПЕДИАТРОВ[1]

BAYER

Бепантен® Мазь
Для наружного применения 5%
100 г
Декспантенол
Для лечения опрелостей у ребенка
и трещин сосков
у кормящей матери

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ОПРЕЛОСТЕЙ

Гипоаллергенна[2]
Не содержит синтетических консервантов[2]

1. По результатам исследования ООО «Индекс Принт» «Мониторинг назначений врачей», 284 педиатра, весна 2016.
2. Pulat G, Cay S, Pagan S et al. Effect of Bepanthen® ointment in the prevention of diaper rash on premature and full- term infants: open pilot study. Real Int Pediatrigues 2001; 69:33-38.

Бепантен®, мазь для наружного применения, 5%, 30 г или 100 г: фармакологическое действие: декспантенол. Показания к применению: профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности кожных покровов. Лечение и уходза кожей ребенка при опрелостях и пеленочном дерматите и кормящей матери для ухода за молочной железой в период грудного вскармливания, лечение сухости сосков и потрескавшихся трещин. Активизирует процессы заживления кожи при малых повреждениях: легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях, хронических язвах, пролежнях, трещинах и при пересадке кожи. Способ применения и дозы: наносят на поврежденный или воспаленный участок кожи 1-2 раза в день. Уход за молочными железами кормящих матерей: мазь наносят на соски после каждого кормления. Уход за грудным ребенком: мазь наносят при каждой смене подгузника (пеленки). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Побочное действие: аллергические реакции (эритема, зуд). Применение в период беременности и лактации: можно применять во время беременности и в период грудного вскармливания. Если препарат используется для обработки трещин сосков во время лактации, он должен быть смыт перед кормлением грудью. Рег. номер: П N013787/01, инструкция по применению от 26.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

LRU.MKT.CC.04.2017.1729

ISSN 2079-701X

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2018 | № 21

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В ПОЛИКЛИНИКЕ

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ГК «РЕМЕДИУМ»

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ

Клифар-Госзакупки — регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:



- Поиск более чем по 80 информационным показателям
  - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
  - Показатели стандартизированы;
  - Доступны справочники МНН, АТС, EphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.

Реклама

КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»
+7 (495) 780–34–25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ЧТО бы Вы выбрали ДЛЯ СЕБЯ: и ЭФФЕКТИВНОСТЬ и БЕЗОПАСНОСТЬ?



Выбирая ЭЛИКВИС® – Вы выбираете как эффективность, так и безопасность

Для пациентов с НФП среди ингибиторов фактора Ха только **ЭЛИКВИС®** демонстрирует*:

- **Превосходящую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином[1]**
- **Превосходящую безопасность по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином[1]**

Эликвис® апиксабан

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®
Торговое название: Эликвис® **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрispинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечение различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гипермен орея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. *У пациентов с фибрилляцией предсердий* по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 ммоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). *У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава* 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. *Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):* По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. *Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):* По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. **Срок годности:** 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.**
Дата версии: 20.09.2018 г.

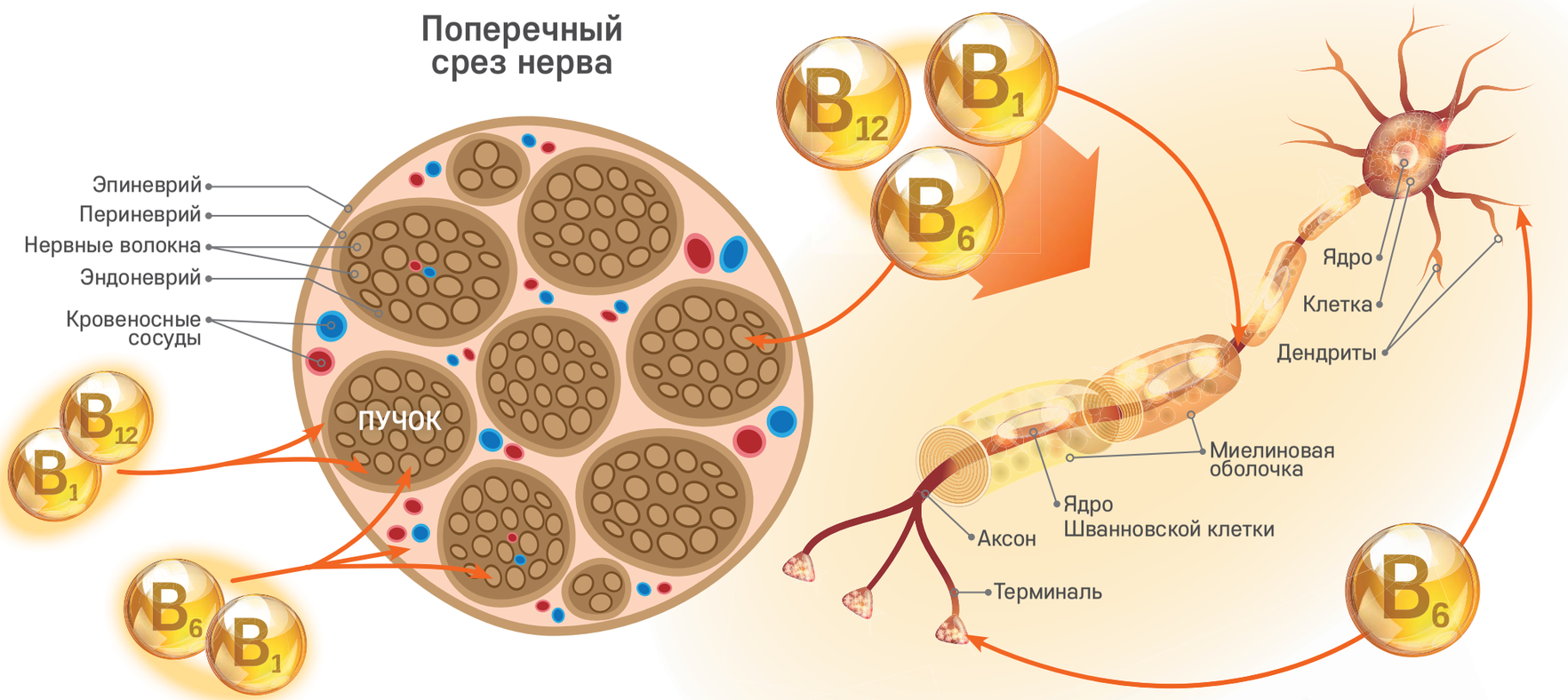
*В рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE при оценке первичной конечной точки инсульт/СЭ Эликвис® подтвердил двухуровневую гипотезу превосходства ("superiority") по эффективности и превосходство по безопасности по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

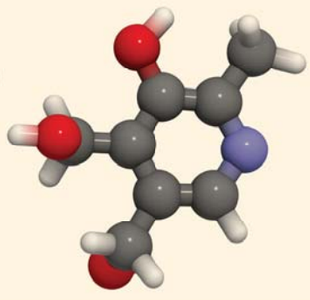
1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 20.09.2018 Реклама

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru PP-ELI-RUS-0564 11.11.2018

Роль нейротропных витаминов группы В
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

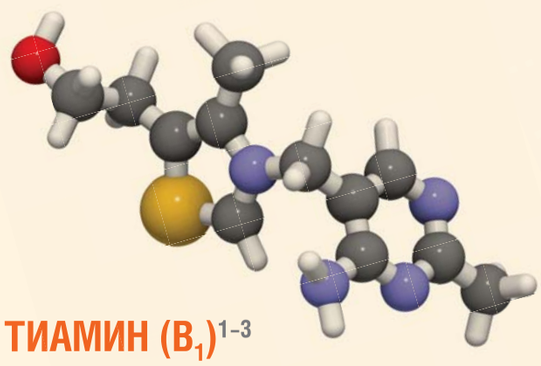
Витамины группы В занимают важное место в клинической практике[1]. Наибольшее применение они получили в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы, поскольку необходимы для их нормального функционирования[1].
Среди всех витаминов группы В в наибольшей степени такие свойства присущи тиамину (B_1), пиридоксину (B_6) и цианокобаламину (B_{12})[1].





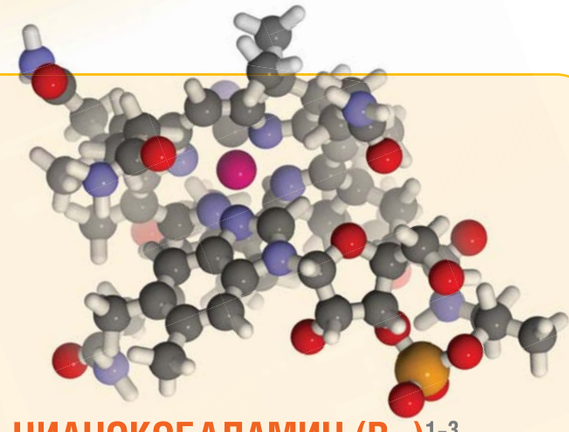
ПИРИДОКСИН (B_6)[1-3]

- улучшение синаптической передачи
- регуляция энергетических процессов в нервной ткани, метаболизма аминокислот
- нормализация обмена белков, липидов
- участие в синтезе норадреналина, адреналина, дофамина, гистамина, ГАМК, сфингозина
- накопление магния в клетках
- кофактор более 100 ферментов
- антиоксидант



ТИАМИН (B_1)[1-3]

- аксональный транспорт
- проведение нервного импульса
- участие в энергетических процессах в нервных клетках (цикл Кребса, синтез АТФ, углеводный обмен)
- регенерация поврежденных нервных волокон
- модуляция нервно-мышечной передачи
- кофермент многих реакций
- антиоксидант



ЦИАНОКОБАЛАМИН (B_{12})[1-3]

- регуляция интеграции жирных кислот в липиды в нервных клетках
- участие в синтезе и восстановлении миелиновой оболочки, включая образование лабильных метильных групп холина, метионина и нуклеиновых кислот

Лучшие результаты достигаются при использовании комбинированных лекарственных форм (сочетание всех 3 витаминов), поскольку они[1,2]:

- оказывают лучшее влияние на функции нервной системы, дополняя друг друга в биохимических процессах в нервной ткани
- позволяют избежать полипрагмазии
- способствуют улучшению комплаентности пациентов

1. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Витамины группы В в клинической практике // Медицинский совет, 2014. № 18. С. 72–77. **2.** Никифорова Г.Н., Славский А.Н., Гергиев В.Ф. Эффективность комплексного лечения больных острой сенсоневральной тугоухостью // Медицинский совет, 2017. № 8. С. 64–67. **3.** Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.: ил.

РЕМЕДИУМ Группа компаний
© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018
Иллюстрации: shutterstock.com

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

RUS-NEU-NMV-NON-11-2018-1381



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

*Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата

Нейромультивит раствор для в/м введения. Рег. уд.: ЛП-004102 от 25.01.2017
RUS-GPS-NMV-NON-10-2017-885
реклама

VALEANT

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
НЕЙРОМУЛЬТИВИТ

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004102
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Нейромультивит
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутримышечного введения
СОСТАВ. 1 ампула содержит: *действующие вещества:* тиамина гидрохлорид – 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид – 100,00 мг; цианокобаламин – 1,00 мг; *вспомогательные вещества:* диэтаноламин – 5,0 мг, вода для инъекций до 2,0 мл
ОПИСАНИЕ: Прозрачная жидкость красного цвета с характерным запахом
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Витамины группы В
КОД АТХ: A11EA
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Фармакодинамика: фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Препарат содержит витамины B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (цианокобаламин), дефицит которых может приводить к неврологическим расстройствам, главным образом, со стороны периферической нервной системы. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Тиамин является кофактором ферментов, переносящих двухуглеродные группы в реакциях декарбоксилирования, играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирофосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин является кофактором трансаминаз, участвует в метаболизме протеина и частично в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы. Препарат быстро восполняет дефицит указанных витаминов. Цианокобаламин является кофактором в реакциях переноса одноуглеродных групп, участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. **Фармакокинетика:** после внутримышечного введения тиамин быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 мин в первый день введения дозы в 50 мг) и распределяется неравномерно в организме при содержании его в лейкоцитах 15%, эритроцитах 75% и в плазме 10%. Тиамин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и обнаруживается в материнском молоке. Тиамин выводится с мочой в альфа-фазе через 0,15 часа, в бета-фазе – через 1 час и в терминальной фазе – в течение 2 дней. Основными метаболитами являются: тиаминкарбоновая кислота, пирамин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин сохраняется в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина в виде 80% тиаминпирофосфата, 10% тиаминтрифосфата и остальное количество в виде тиаминмонофосфата. После внутримышечного введения пиридоксин быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, выполняя роль коэнзима после фосфорилирования группы CH_2OH, в 5-м положении образует метаболически активный пиридоксальфосфат. Около 80% витамина связывается с белками плазмы крови. Пиридоксин распределяется во всем организме и пересекает плаценту и обнаруживается в материнском молоке, депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксиновой кислоты, которая экскретируется с мочой, максимум через 2–5 часов после абсорбции. В организме человека содержится 40–150 мг витамина B_6, и его ежедневная скорость элиминации около 1,7–3,6 мг при скорости восполнения 2,2–2,4%. После парентерального введения цианокобаламин образует комплексы с транспортным белком транскобаламином, которые быстро абсорбируются печенью, костным мозгом и другими органами. Цианокобаламин экскретируется в желчь и принимает участие в кишечно-печеночной циркуляции. Проникает через плаценту. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** В комплексной терапии следующих неврологических заболеваний, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В: полинейропатии (диабетической, алкогольной); межреберной невралгии; невралгии тройничного нерва; неврита лицевого нерва; корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника; шейного синдрома; плече-лопаточного синдрома; поясничного синдрома; люмбоишиалгии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**: гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. Беременность:** применение в период беременности и грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Режим дозирования: при выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата ежедневно в течение 5–10 дней и далее, с переходом на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю) в течение 2–3 недель. Рекомендуется осуществлять еженедельное медицинское наблюдение. Рекомендуется как можно раньше перейти на прием внутрь препаратом Нейромультивит в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой». Внутривенное введение не допускается. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Применяются следующие понятия и частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). **Со стороны иммунной системы:** *редко:* аллергические реакции (крапивница, зуд, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, анафилактический шок). **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** *в отдельных случаях:* тошнота, рвота. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *в отдельных случаях:* тахикардия, повышенное потоотделение. **Со стороны кожи и подкожных тканей:** *очень редко:* повышенное потоотделение, акне. **Со стороны нервной системы:** *очень редко:* головокружение, спутанность сознания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** *в отдельных случаях:* может возникнуть раздражение в месте введения препарата; при быстром введении (например, вследствие непреднамеренного внутрисосудистого введения или введения в ткани с богатым кровоснабжением) или при превышении дозы могут развиться системные реакции: спутанность сознания, рвота, брадикардия, аритмия, головокружение, судороги. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** *Симптомы передозировки:* спутанность сознания, рвота, брадикардия, аритмия, головокружение, судороги. Лечение симптоматическое. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** в присутствии сульфитсодержащих растворов тиамин полностью распадается. В присутствии продуктов распада витамина B_1 другие витамины могут подвергаться инактивации. Тиамин несовместим с окисляющим и восстанавливающими соединениями, в том числе: йодидами, карбонатами, ацетатами, таниновой кислотой, аммония железа цитратом, фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой, дисульфитами. Медь ускоряет разрушение тиамина; кроме того, тиамин утрачивает свою эффективность при увеличении значений pH (более 3). Терапевтические дозы витамина B_6 могут снижать действие леводопы при одновременном приеме. Возможно взаимодействие с циклоспорином, пеницилламином, изониазидом, эпинефрином, норэпинефрином, сульфонамидами. Цианокобаламин несовместим с солями тяжелых металлов. Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотолиз, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** препарат следует вводить исключительно внутримышечно и не допускать попадания в сосудистое русло. При непреднамеренном внутривенном введении необходимо осуществлять медицинское наблюдение (например, в стационарных условиях) в зависимости от тяжести возникших симптомов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ.** Информация о предостережении относительно применения препарата Нейромультивит водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для внутримышечного введения. По 2 мл препарата в ампулу светозащитного стекла со светло-голубой точкой разлома и кольцом светло-голубого цвета. По 5 ампул в ПВХ-блистер, покрытый прозрачной пленкой; по 1, или 2, или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. **Для пациентов:** допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпуск по рецепту.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:
ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ФАСОВЩИК, УПАКОВЩИК:
«Г.Л. Фарма ГмбХ», Арнетгассе 3, 1160 Вена, Австрия
Упаковщик (вторичная упаковка):
1. «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе 1, 8502, Ланнах, Австрия
2. «Г.Л. Фарма ГмбХ», Арнетгассе 3, 1160, Вена, Австрия
КОМПАНИЯ, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА:
«Г.Л. Фарма ГмбХ», Шлоссплатц 1, 8502, Ланнах, Австрия
Претензии потребителей направлять в ООО «ВАЛЕАНТ»:
115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия
Тел./факс: +7 (495) 510-28-79
RUS-NEU-NMV-NON-09-2018-1296

Реклама

В медицине главным лекарством является сам врач

медицинский совет

ГРУППА КОМПАНИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих врачей различных специальностей

Каждый номер посвящен одному из разделов медицины

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

реклама

16+



№21 2018

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ — 6

КАРДИОЛОГИЯ

О.В. АВЕРКОВ, В.И. ВЕЧОРКО, О.А. ШАПСИГОВА — 8
Возможности применения апиксабана на разных этапах ведения больных с тромбоэмболией легочной артерии

А.Б. СУМАРОКОВ, Л.И. БУРЯЧКОВСКАЯ, Н.В. ЛОМАКИН — 16
Тромбоцитопения и предстоящее эндоваскулярное вмешательство у больного ИБС

И.И. ШАПОШНИК, В.И. КАРНОТ, Т.М. КАРАНДАСОВА, О.Ф. БАННИКОВА, О.Г. БОЧАРОВА, Л.В. БЕЛОЛИПЕЦКАЯ, Е.В. ЛЕБЕДЕВ, А.О. САЛАШЕНКО — 22
Дифференцированный подход к применению оптимальной медикаментозной терапии у больных с различными клиническими формами стабильной ишемической болезни сердца

К.Г. ПЕРЕВЕРЗЕВА, С.С. ЯКУШИН — 28
Аспирин и статины: возможности совместного улучшения прогноза при сердечно-сосудистой патологии

Е.Е. АВЕРИН, А.Э. НИКИТИН, И.Г. НИКИТИН, А.В. СОЗЫКИН — 34
Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ж.М. СИЗОВА, В.Л. ЗАХАРОВА, Н.В. КОЗЛОВА — 42
Возможности никорандила в коррекции коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа

НЕВРОЛОГИЯ

О.В. КОТОВА, Е.С. АКАРАЧКОВА, А.А. БЕЛЯЕВ — 50
Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР

С.В. СТАРОСТИНА, К.Б. ВОЛКОВА, Н.В. СЕРГЕЕВА — 56
Роль блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом

А.А. КРИВОПАЛОВ, А.П. СМИРНОВ — 61
Применение рокситромицина в терапии острых бактериальных риносинуситов

Л.П. СИЗЯКИНА, Е.Н. ЗАБРОДСКАЯ, И.И. АНДРЕЕВА — 66
Возможности оптимизации аллергенспецифической иммунотерапии у больных сезонным аллергическим ринитом с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности

С.А. КРАСОВСКИЙ, Е.Л. АМЕЛИНА, А.В. ЧЕРНЯК, Е.И. КОНДРАТЬЕВА, Ю.В. ГОРИНОВА, О.Г. ЗОНЕНКО, Д.Ф. СЕРГИЕНКО, А.Р. ТАТАРСКИЙ — 72
Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом

Г.В. ПОРЯДИН, Ж.М. САЛМАСИ, А.Н. КАЗИМИРСКИЙ — 78
Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление

Т.А. ЖАДОВА, М.В. ТАРАСОВА — 88
Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола

П.А. БАЛУНОВ, А.Н. ХИТРОВ — 96
Фармакоэкономические аспекты применения бронхолитиков в терапии ХОБЛ: реальная клиническая практика

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Адеметионин в терапевтической практике — 106
Интервью с В.М. Маховым

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS — 6

CARDIOLOGY

Oleg V. AVERKOV, Valery I. VECHORKO, Oksana A. SHAPSIGOVA — 8
Therapeutic potential of apixaban at different stages of management of patients with pulmonary thromboembolism

Alexander B. SUMAROKOV, Lyudmila I. BURYACHKOVSKAYA, Nikita V. LOMAKIN — 16
Thrombocytopenia and prospective endovascular intervention in a patient with coronary artery disease

Igor I. SHAPOSHNIK, Vladimir I. KARNOT, Tatiana M. KARANDASOVA, Olga F. BANNIKOVA, Olga G. BOCHAROVA, Lilia V. BELOLIPETSKAYA, Evgeni V. LEBEDEV, Alexey O. SALASHENKO — 22
Differentiated approach to the use of optimal medical therapy in patients with various clinical forms of stable ischemic heart disease

Kristina G. PEREVERZEVA, Sergey S. YAKUSHIN — 28
Aspirin and statins: possibilities for joint improvement of prognosis in cardiovascular disease

Evgeny E. AVERIN, Aleksey E. NIKITIN, Igor G. NIKITIN, Alexey V. SOZYKIN — 34
The place of ramipril in modern guidelines for the management of patients with cardiovascular diseases

Zhanna M. SIZOVA, Valeriya L. ZAKHAROVA, Nadezhda V. KOZLOVA — 42
Possibilities of nicorandil for coronary insufficiency correction in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus type 2

NEUROLOGY

Olga V. KOTOVA, Elena S. AKARACHKOVA, Anton A. BELYAEV — 50
Psychovegetative syndrome: challenges in diagnosis and effective treatment

BRONCHOPULMONOLOGY, OTORHINOLARYNGOLOGY

Svetlana V. STAROSTINA, Karina B. VOLKOVA, Natalia V. SERGEEVA — 56
The role of histamine H_1 receptors in the complex treatment of patients with allergic rhinitis

Alexander A. KRIVOPALOV, Artem P. SMIRNOV — 61
The use of roxithromycin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis

Lyudmila P. SIZYAKINA, Elena N. ZABRODSKAYA, Irina I. ANDREEVA — 66
Optimization of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and secondary immunodeficiency syndrome

Stanislav A. KRASOVSKY, Elena L. AMELINA, Alexandr V. CHERNYAK, Elena I. KONDRATIEVA, Julia V. GORINOVA, Oksana G. ZONENKO, Diana F. SERGIENKO, Alexey R. TATARSKY — 72
Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0,1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis

Gennady V. PORYADIN, Jean M. SALMASI, Alexander N. KAZIMIRSKY — 78
Mechanisms of benzydamine action against local inflammatory process

Taisiya A. ZHADOVA, Mariya V. TARASOVA — 88
Clinical and functional features of bronchial asthma among male adolescents

Pavel A. BALUNOV, Alexandr N. KHITROV — 96
Pharmacoeconomic aspects of the use of bronchodilators in the management of COPD: real clinical practice

GASTROENTEROLOGY

Ademethionine in therapeutic practice — 106
Interview with Valery M. Makhov

Д.И. ТРУХАН, В.В. ГОЛОШУБИНА, Д.С. ИВАНОВА
Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника
110
Dmitry I. TRUKHAN, Victoria V. GOLOSHUBINA, Darya S. IVANOVA
Actual issues of diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome

В.Т. ИВАШКИН, Ч.С. ПАВЛОВ, И.Р. ПОПОВА, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА
Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования TRIBUNE
117
Vladimir T. IVASHKIN, Chavdar S. PAVLOV, Irina R. POPOVA, Yulia O. SHULPEKOVA
Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders: TRIBUNE study results

О.Н. МИНУШКИН
Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении
126
Oleg N. MINUSHKIN
New ideas about functional intestinal disorders and the place of modern probiotics in their treatment

М.В. ЛЕОНОВА, Э.Э. АЛИМОВА
Декслансопразол МВ в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
132
Marina V. LEONOVA, Elmira E. ALIMOVA
Dexansoprazole MV in the treatment of gastroesophageal reflux disease

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGY

Н.А. ПЕТУНИНА, А.Л. ТЕРЕХОВА
Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин
138
Nina A. PETUNINA, Anna L. TEREKHOVA
Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus: focus on vipdomet

ДЕРМАТОЛОГИЯ
DERMATOLOGY

А.Б. ЯКОВЛЕВ
Вопросы этапности наружной терапии микозов кожи стоп
146
Alexey B. YAKOVLEV
Issues of stage-by-stage approach to the external therapy of foot skin mycosis

ГИНЕКОЛОГИЯ
GYNECOLOGY

В.Е. БАЛАН, А.С. ЖУРАВЕЛЬ, Е.В. ТИХОМИРОВА, В.А. АНАНЬЕВ, И.Д. РИЖИНАШВИЛИ
Эффект экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии
152
Vera E. BALAN, Anastasia S. ZHURAVEL, Elena V. TIKHOMIROVA, Vladimir A. ANANIEV, Ilya D. RIZHINASHVILI
Effect of red clover extract on the rate of pulse wave propagation in women in menopause

Е.А. ВОРОШИЛОВА
Оптимизация реабилитационных мероприятий после артифициального аборта в результате применения в комплексной терапии аминодигидрофталазиндиона натрия
156
Elena A. VOROSHILOVA
Optimization of rehabilitation measures after artificial abortion as the result of immunomodulator aminodihydrophthalasindione sodium apply in comprehensive therapy

А.З. ХАШУКОЕВА, З.А. АГАЕВА, М.И. АГАЕВА, Т.Н. СУХОВА, Г.Г. МОСЕШВИЛИ, Ж.К. НУРБЕКОВА
Роль магния в терапии симптомов климактерического синдрома
162
Asiyat Z. KHASHUKOEVA, Zoya A. AGAEVA, Madina I. AGAYEVA, Tatiana N. SUKHOVA, Gulnara G. MOSESHVILI, Zhansaya K. NURBEKOVA
The role of magnesium in the management of menopausal syndrome symptoms

Г.Б. ДИККЕ
Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях, не связанных со структурными аномалиями матки
168
Galina B. DIKKE
Therapeutic tactics in abnormal uterine bleeding without anatomical substrate

О.В. КАЧАЛИНА, А.А. КОРЕНЬКОВА
Эндометриоз шейки матки – возможности решения проблемы
174
Olga V. KACHALINA, Anna A. KORENKOVA
Cervical endometriosis – solubility

УРОЛОГИЯ
UROLOGY

Л.Е. БЕЛЫЙ
Пептиды предстательной железы в коррекции патоспермии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом
178
Lev E. BELIY
Prostatic peptides for the correction of pathospermia in patients with chronic bacterial prostatitis

Л.А. СИНЯКОВА, И.В. КОСОВА, Я.И. НЕЗОВИБАТЬКО
Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин
184
Lyubov A. SINYAKOVA, Inga. KOSOVA, Yakov I. NEZOVIBATKO
Treatment of lower urinary tract infections in women

И.А. ТЮЗИКОВ, А.В. СМИРНОВ, Л.В. СМИРНОВА, И.В. ЛЕСНИКОВА
Неклассические эффекты силденафила в клинической медицине: междисциплинарный подход
192
Igor A. TYUZIKOV, Alexey V. SMIRNOV, Larisa V. SMIRNOVA, Irina V. LESNIKOVA
Non-classical effects of sildenafil in clinical medicine: an interdisciplinary approach

ПРАКТИКА
PRACTICE

М.В. ЛЕОНОВА, Э.Э. АЛИМОВА
Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики
204
Marina V. LEONOVA, Elmira E. ALIMOVA
Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice

В.А. СЕРОВА, О.В. СОРОКИН, М.А. СУБОТЯЛОВ
Социологический портрет российских специалистов по аюрведической медицине
210
Valeria A. SEROVA, Oleg V. SOROKIN, Mikhail A. SUBOTIALOV
Sociological portrait of russian specialists in ayurvedic medicine

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, М.А. СОРОКИНА, А.Н. ГРОМОВ
Дотации магния и витамина B_2 – важный нутрициологический ресурс спортивной медицины
216
Olga A. GROMOVA, Ivan Yu. TORSHIN, Maria A. SOROKINA, Andrey N. GROMOV
Magnesium and vitamin B_2 supplementation is an important nutritional resource of sports medicine

ДИССЕРТАНТ
DISSERTANT

Т.Ю. БЫКОВСКАЯ, А.В. ПАНОВ
Некоторые вопросы аналитики платных медицинских услуг в Российской Федерации
231
Tatyana Yu. BYKOVSKAYA, Anatoly V. PANOV
Certain issues of paid medical services analytics in the Russian Federation

О.А. ЧУРСИНА, О.Д. КОНСТАНТИНОВА, С.И. КРАСИКОВ, А.А. ПЕТРОВА, Н.И. КОЛОСОВА
Влияние активного и пассивного курения при беременности на выраженность окислительного стресса
236
Olga A. CHURSINA, Olga D. KONSTANTINOVA, Sergei I. KRASIKOV, Alena A. PETROVA, Natalia I. KOLOSOVA
Influence of active and passive smoking at pregnancy on expression of an oxidizing stress

медицинский совет
2018 | №21
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Юренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ПМ МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком (Р), публикуются на правах рекламы.
Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.
Номер подписан в печать 21 декабря 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2018 | №21
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva L.I., MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov M.B., Acad. of RANS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina I.A., MD, Prof, Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Ashrafyan L.A., MD, Prof, Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralkina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Garashchenko T.I., MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

Goncharova O.V., MD, Prof., I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova I.N., MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko G.A., Acad. of RAS, MD, Prof, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrtumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov E.L., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina I.L., MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

Nikiforov V.S., MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University *И.И.* of the RF Ministry of Health

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

Parfenov V.A., MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

Rusakov I.G., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Ryazantsev S.V., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBOU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin V.M., MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBOU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I.Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery,
V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shestakova M.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Center FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.
Editorial Office: REMEDIUM LLC
Director General: Tatiana Kosareva
Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko
Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Natalia Marchenko, Irina Filippova
Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova
Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27(multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.www.remedium.ru, med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.
Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.
Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.
Materials marked with a sign [?] are published on the rights of advertising.
The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

С ДЕФИЦИТОМ ВРАЧЕЙ РЕШЕНО БОРОТЬСЯ ЕДИНЫМ СОЦПАКЕТОМ

Общероссийский народный фронт предложил обеспечить молодых врачей типовым социальным пакетом выпускника медицинского вуза. Такая мера поможет ликвидировать кадровый дефицит в региональных медицинских организациях.
В настоящее время именно выпускники медицинских вузов являются одной из наиболее уязвимых категорий с точки зрения потери кадров: молодых специалистов не устраивают материальные и профессиональные перспективы работы в российском здравоохранении. Многие студенты уезжают за рубеж, а половина из тех, кто не собирается покидать страну, не планируют работать по специальности. Особенно остро нехватка врачей ощущается на селе. Сейчас мероприятия, предпринимаемые государством по ликвидации дефицита кадров в региональных медучреждениях, малоэффективны. В настоящее время в регионах существуют разные формы социального поощрения выпускников медицинских вузов. Однако системного подхода к социальному пакету выпускника медицинского вуза нет. Единый социальный пакет даст выпускнику понимание того, что он будет иметь, приезжая в тот или иной регион. У него появится определенный стимул начать свою профессиональную деятельность по целевой программе, после окончания которой он обязан отработать в регионах три года. Согласно предложению ОНФ, такой социальный пакет должен давать возможность получения служебного жилья и льгот при оплате коммунальных услуг, предусматривать выплату разовых «подъемных» при трудоустройстве, а также стимулирующих доплат за работу в отдаленных населенных пунктах на весь период исполнения врачом служебных обязанностей. Кроме того, в документе должны быть предусмотрены меры по содействию трудоустройству ближайших членов семьи выпускника, возможность получения квалификации врача-специалиста по окончании обучения в ординатуре за счет целевых средств регионального бюджета и после качественной отработки минимального нормативного срока, а также должно быть гарантировано рабочее место в региональной медорганизации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь.

РОССИЙСКИЕ УЧЕНЫЕ РАЗРАБОТАЛИ НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ CAR-T

Группа российских ученых в содружестве с американскими коллегами разработали новую технологию лечения В-клеточной лимфомы на основе терапии собственными Т-клетками с включением в них химерного антигена (CAR-T-терапии).
Как отмечают авторы разработки, принципиальное отличие новой технологии от «классической» CAR-T-технологии в том, что она позволяет выявить антигены пациента, определить последовательность гена, который их кодирует, и далее модифицировать Т-лимфоциты, которые будут нести на своей поверхности химерный антигенный рецептор, специфичный к антигену, представленному на поверхности опухолевых клеток. При этом антиген уникален для данной опухоли и данного пациента в отличие от «классического» варианта, где разработчики используют известную мишень (CD-19 или CD-20), которая также присутствует на некоторых нормальных клетках, вызывая их гибель. Ключевой особенностью разработанной технологии может являться новый стандарт безопасности и эффективности CAR-T-терапии.

РИСК ИНФАРКТА МОЖЕТ ПОВЫШАТЬСЯ В 12 РАЗ НА ФОНЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности с болезнью Крона или язвенным колитом, существенно повышается риск инфаркта миокарда. Хронический воспалительный процесс уже давно связывают с повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако до сих пор не была точно определена роль болезни Крона и язвенного колита в развитии инфаркта миокарда. Чтобы получить необходимые данные, ученые проанализировали медицинские записи более 29 млн человек (из них 132 тыс. страдали язвенным колитом и 259 тыс. – болезнью Крона). За пять лет у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника инфаркт миокарда регистрировался на 25% чаще, чем в общей популяции. Причем наибольший риск наблюдался среди пациентов молодого возраста: в группе пациентов в возрасте 30–34 лет вероятность инфаркта была в 12 раз выше, чем у здоровых лиц этого же возраста. Таким образом, воспалительный процесс в кишечнике необходимо рассматривать в качестве отдельного фактора риска развития болезней сердца.

РОССИЯН БУДУТ ЛЕЧИТЬ ПО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

Совет Федерации одобрил закон об использовании единых клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи населению. Клинические рекомендации будут разрабатываться профессиональным медицинским сообществом для различных заболеваний с указанием предусмотренных услуг. Все клинические рекомендации должны быть разработаны и утверждены до 31 декабря 2021 года.
Клинические рекомендации будут содержать протоколы ведения пациента, варианты применения медицинского вмешательства и другую информацию. На их основании будут создаваться протоколы лечения по каждому типу заболеваний в отдельности. Пересмотр рекомендаций будет возможен не реже одного раза в три года.
Также законом регламентируются вопросы, связанные с конфликтом интересов лиц, участвующих в разработке клинических рекомендаций, исключается использование стандартов медпомощи в целях оценки качества и безопасности меддеятельности и вводится проверка соответствия оказываемой медорганизациями помощи критериям оценки ее качества, сформированным на основе порядков оказания медпомощи и клинических рекомендаций.
Для единообразного применения порядков оказания медпомощи, клинических рекомендаций и стандартов Минздрав России наделяется правом давать соответствующие разъяснения. Устанавливается возможность назначения и применения по медпоказаниям изделий, не входящих в перечень, имплантируемых в организм человека, в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии.

МИНЗДРАВ ПРЕДЛОЖИЛ УВЕЛИЧИТЬ ДОСТУПНОСТЬ ТЕРАПИИ ВИЧ ПО ОМС

Министерство здравоохранения РФ разрабатывает законопроект, согласно которому бесплатная медицинская помощь ВИЧ-инфицированным гражданам будет оказываться по месту пребывания. В пояснении к уведомлению о разработке законопроекта указано, что, согласно действующему законодательству, независимо от места пребывания граждан, они могут гарантированно получать бесплатно только медпомощь, которая входит в базовую программу ОМС. При этом лечение, не входящее в базовую программу, граждане могут получить только по месту постоянной регистрации в рамках территориальной программы госгарантий своего региона.
Законопроектом дополняется перечень оснований, которые учитываются региональными властями при формировании территориальных программ. Если соответствующий закон примут, он вступит в силу в начале 2020 года.

РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ПРИЗНАН АМЕРИКАНСКИМИ РЕГУЛЯТОРАМИ ПРОРЫВНЫМ В ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА D

Лекарственный препарат Myrcludex B, разработанный для лечения гепатита D и B, получил статус «прорывной терапии» от Администрации по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Решение о присвоении препарату статуса «прорывной терапии» FDA было принято на основании данных двух клинических исследований II фазы, в рамках которых изучалась безопасность и противовирусная активность препарата. Исследования проходили в клинических центрах России и Германии среди 120 пациентов в 15 клинических центрах на территории России и Германии. Все группы пациентов, получавшие Myrcludex B, достигли первичной конечной точки: снижение уровня HDV РНК по ПЦР на ≥2log10 в них статистически значимо превосходил соответствующие показатели контрольной группы. У пациентов, получавших препарат в дозировке 10 мг, конечная точка была достигнута в 76,6% случаев в сравнении с 3,3% в контрольной группе. Снижение медианных значений HDV РНК в группе 10 мг препарата составило 2,7log10 в сравнении с 0,18log10 у пациентов контрольной группы. Это первый в классе препарат для лечения хронического гепатита B с дельта-агентом – самого тяжелого вирусного заболевания печени, которым поражены около 15 млн человек по всему миру. На сегодняшний день отсутствует зарегистрированная стандартная терапия у 90% больных, а у 10% больных наблюдается крайне низкая эффективность лечения единственным назначаемым препаратом – пегилированным интерфероном (PEG-IFN). В случае успешного завершения исследования препарат Myrcludex B имеет большой потенциал стать новым стандартом терапии этой сложной категории больных. В 2017 году Myrcludex B стал первым противоинфекционным лекарственным средством, включенным Европейским медицинским агентством (EMA) в программу PRIME (Priority Medicine). В России Myrcludex B проходит финальные клинические исследования, его вывод на отечественный рынок планируется в IV квартале 2019 года.



DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-8-15

Возможности применения апиксабана

НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

О.В. АВЕРКОВ[1, 2], В.И. ВЕЧОРКО[1, 2], О.А. ШАПСИГОВА[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»: 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, 23

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

Информация об авторах

Аверков Олег Валерьевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»;
тел.: +7 (495) 375-32-30;
e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Вечорко Валерий Иванович – к.м.н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
тел.: +7 (495) 628-44-53

Шапсигова Оксана Ауесовна – к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»;
тел.: +7 (495) 375-32-30

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются проблемы антикоагулянтной терапии при тромбоэмболии легочной артерии. Четко обозначены основные преимущества и предпочтительное использование прямых селективных пероральных антикоагулянтов, представленных ингибитором тромбина дабигатраном и группой ингибиторов фактора Xa в составе апиксабана, эдоксабана и ривароксабана. Основное внимание уделено апиксабану, доказательная база которого позволяет рассматривать его как приоритетный антикоагулянт, использование которого уместно у большинства больных с тромбоэмболией легочной артерии с первых часов болезни и до многолетней вторичной профилактики.

Ключевые слова: *тромбоэмболия легочной артерии, лечение, вторичная профилактика, антикоагулянты, апиксабан*

Для цитирования: Аверков О.В., Вечорко В.И., Шапсигова О.А. Возможности применения апиксабана на разных этапах ведения больных с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинский совет.* 2018; 21: 8-15. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-8-15.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of apixaban

AT DIFFERENT STAGES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Oleg V. AVERKOV[1,2], Valery I. VECHORKO[1,2], Oksana A. SHAPSIGOVA[1]

[1] Filatov City Clinical Hospital No.15 of the Moscow Department of Health: 23 Veshnyakovskay Str., 111539, Moscow

[2] Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 3 Rakhmanovsky Per., Moscow, 127994, GSP-4

Author credentials

Averkov Oleg Valeryevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Doctor, Head of the Regional Vascular Center of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city "Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Department of Health";
tel: +7(495) 375-32-30;
e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Vechorko Valery Ivanovich – Cand. of Sci. (Med.), Chief Doctor of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Filatov City Clinical Hospital No.15 of the Moscow Department of Health»; Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 628-44-53

Shapsigova Oksana Auesovna – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor for Clinical Care, Head of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Filatov City Clinical Hospital No.15 of the Moscow Department of Health»;
tel.: +7 (495) 375-32-30

ABSTRACT

The article discusses the issues of anticoagulant therapy in pulmonary thromboembolism. It clearly highlights the main advantages and the preferred use of direct selective oral anticoagulants represented by the thrombin inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitor group including apixaban, edoxaban and rivaroxaban. This article provides a thorough introduction of apixaban with an evidence base allowing to consider it a priority anticoagulant, which may be reasonably administered to the majority of patients with pulmonary thromboembolism from the first hours of the disease to many years of secondary prevention.

Keywords: *pulmonary embolism, treatment, secondary prevention, anticoagulants, apixaban*

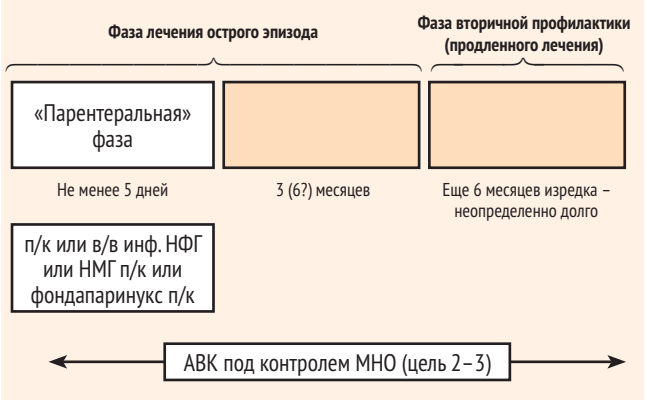
For citing: Averkov O.V., Vechorko V.I., Shapsigova O.A. Therapeutic potential of apixaban at different stages of management of patients with pulmonary thromboembolism. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 8-15. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-8-15.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) – бесспорно, инвалидизирующее и угрожающее жизни состояние [1–4]. Долгое время в абсолютном большинстве случаев успешно диагностированной ТЭЛА основу лечения, направленного на предотвращение рецидива эмболизма, составляло относительно краткосрочное применение парентерального антикоагулянта в виде нефракционированного (НФГ)/низкомолекулярного гепарина (НМГ) или ингибитора Ха-фактора фондапаринукса. Практически одновременно с парентеральной антикоагуляцией начинался подбор дозы антагониста витамина К (АВК), доказанно защищающего от рецидива ТЭЛА в течение нескольких месяцев [5]. Подобный подход к лечению ТЭЛА, фактически монопольно просуществовавший несколько десятилетий, имеет целый ряд откровенно слабых мест. Среди них – нередко несоблюдаемые требования к использованию парентеральных антикоагулянтов, прежде всего в части дозирования (с учетом веса больного и с учетом функции почек). Кроме этого, даже правильное использование большинства парентеральных антикоагулянтов, за исключением фондапаринукса, сопряжено с риском развития тромбоцитопении и ее последствий в виде кровотечения, отмены антикоагуляции и следующей за отменой угрозы рецидива ТЭЛА. Еще одной проблемой всех вышеперечисленных парентеральных антикоагулянтов является обязательное участие в инактивации факторов свертывания эндогенного антитромбина III. Врожденный или приобретенный дефицит последнего делает применение парентеральных антикоагулянтов неконтролируемым и малоэффективным. Тем не менее главным слабым местом стандартного подхода к антикоагуляции при ТЭЛА являются АВК, требующие индивидуального подбора дозы, ориентируясь на изменения протромбинового времени. К недостаткам АВК относится медленное наступление основного эффекта, требующее в первые дни лечения одновременного использования лечебной дозы парентерального антикоагулянта. Важным основанием для совместного применения АВК и одного из вышеперечисленных парентеральных антикоагулянтов в начальном лечении ТЭЛА является увеличение риска прогрессирования тромбоза в первые дни приема АВК, обусловленное более ранним подавлением образования естественных белков-антикоагулянтов, протеина С и протеина S. Для АВК общепризнаны неизбежные проблемы с дозированием, вызванные генетически предопределенными механизмами, лекарственными и пищевыми взаимодействиями. Узкий терапевтический диапазон АВК влечет за собой повышенный риск кровотечений, в т. ч. внутричерепных и угрожающих жизни. Как следствие, еще один недостаток стандартного подхода к антикоагуляции при ТЭЛА – стремление свести к минимальной продолжительность использования АВК и антикоагуляции в целом. Несмотря на достаточно высокий отсроченный риск рецидива, особенно при неспровоцированной ТЭЛА, стойко повышенный риск кровотечения позволял ограничивать требуемую продолжительность стандартного антитромботического лечения при ТЭЛА 3–6 месяцами, фактически воздерживаясь от вторичной профилактики ТЭЛА (*рис. 1*). Попытки уменьшить интенсивность лечения АВК в фазе продленного лечения, снизив целевые значения МНО ниже 2, либо не улучшали геморрагическую безопасность, либо не давали ожидаемого снижения риска рецидивов венозного тромбоэмболизма [6, 7].

Рисунок 1. Схематичное представление фаз традиционного подхода к лечению ТЭЛА

Figure 1. Schematic representation of the steps of the traditional approach to the treatment of pulmonary embolism



Многочисленные ограничения существовавших достаточно долго стандартов антикоагуляции при ТЭЛА привели к успешному поиску альтернативных подходов, обеспечивших как минимум лучшую геморрагическую безопасность. За улучшением безопасности лечения неизбежно увеличилась возможная длительность эффективной вторичной профилактики ТЭЛА.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЭЛА

Поводом для изменений стандартов лечения ТЭЛА и тромбоза глубоких вен стали результаты целой серии клинических исследований с прямыми пероральными антикоагулянтами, избирательно блокирующими один из ключевых факторов системы свертывания крови – тромбин (фактор IIa) или фактор Xa. В этих исследованиях в качестве «мишени» выступал стандартный режим (парентеральный антикоагулянт плюс АВК). Как правило, в качестве повода для включения в исследование был тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), ТЭЛА или их сочетание.

Четыре новых антикоагулянта после оценки их в клинических исследованиях рекомендованы к применению у больных с ТЭЛА. Три препарата избирательно блокируют фактор Xa (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), делают это напрямую (без кофактора-посредника, каким у всех гепаринов и фондапаринукса является антитромбин III), что обеспечивает предсказуемость их эффекта и дает возможность обходиться без рутинного коагулогического контроля. Представитель другого класса антикоагулянтов – дабигатран связывает тромбин (фактор IIa).

Различия в исходных проектах основных исследований с новыми антикоагулянтами привели к появлению двух новых подходов к начальной антикоагуляции при ТЭЛА. Эдоксабан и дабигатран могут применяться только после достаточно длительной (5–10 дней) антикоагуляции в виде лечебных доз НФГ, НМГ или фондапаринукса, т. е. вместо АВК [8–10]. Апиксабан и ривароксабан по итогам сравнения со стандартным подходом призваны заменить и парентеральный антикоагулянт, и АВК фактически с момента диагностики ТЭЛА [11–14]. Доказательная база прямых селективных пероральных антикоагулянтов, предлагаемых для лечения ТЭЛА, представлена в *таблице 1*. Метаанализ, объединяющий все исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами в начальном лечении ВТЭ, подтвердил, что они как минимум так же эффективны, как стандартное лечение гепарином/антагонистом витамина К, и, возможно, более безопасны с точки зрения кровотечений [15].

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В НЕОТЛОЖНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЭЛА

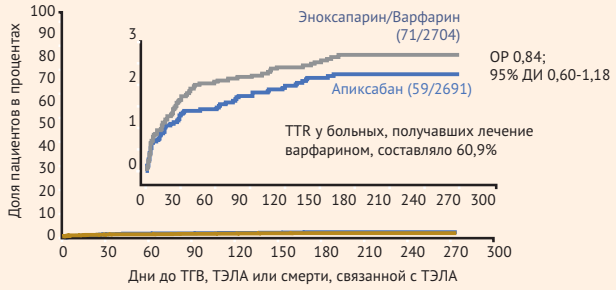
Возможности апиксабана в раннем лечении ТГВ и ТЭЛА оценены в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY с участием 5395 человек [11]. Больные старше 18 лет с проксимальным ТГВ или с ТЭЛА (ТЭЛА как с наличием ТГВ, так и без него) разделены на две группы. В одной из них апиксабан в течение 7 дней использовался в максимальной для него дозе (10 мг 2 р/сут), затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в день. В другой группе вводился эноксапарин (подкожно, не менее 5 дней) с переходом на пероральный прием варфарина с целевыми значениями МНО от 2 до 3. В исследование не включались больные с высоким риском кровотечений, с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин, больные, подвергнутые тромбэктомии,

Таблица 1. Основные исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами при начальном лечении ВТЭ
Table 1. Main studies with direct oral anticoagulants in the initial treatment of VTE

Препарат	Исследование	Как долго?	Эффективность			Безопасность (кровотечения)		
			Рецидив ВТЭ Прямой АК (%, n/n)	Рецидив ВТЭ АВК (%, n/n)	Относит. риск (95% ДИ)	Крупные Прямой АК (%, n/n)	Крупные АВК (%,n/n)	Относит. риск (95% ДИ)
Дабигатран	RE-COVER	6 мес.	2,4% (30/1274)	2,1% (27/1265)	1,10 (0,65–1,84)	1,6% (20/1274)	1,9% (24/1265)	0,82 (0,45–1,48)
	RE-COVER II		2,3% (30/1279)	2,2% (28/1289)	1,08 (0,64–1,80)	1,2% (15/1279)	1,7% (22/1289)	0,69 (0,36–1,32)
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT	3–12 мес.	2,1% (36/1731)	3,0% (51/1718)	0,68 (0,44–1,04)	0,8% (14/1731)	1,2% (20/1718)	0,65 (0,33–1,30)
	EINSTEIN-PE	3–12 мес.	2,1% (50/2419)	1,8% (44/2413)	1,12 (0,75–1,68)	1,1% (26/2419)	2,2% (52/2413)	0,49 (0,31–0,79)
Апиксабан	AMPLIFY	6 мес.	2,3% (59/2609)	2,7% (71/2635)	0,84 (0,60–1,18)	0,6% (15/2676)	1,8% (49/2689)	0,31 (0,17–0,55)
Эдоксабан	HOKUSAI-VTE	3–12 мес.	3,2% (130/4118)	3,5% (146/4122)	0,89 (0,70–1,13)	1,4% (56/4118)	1,6% (66/4122)	0,84 (0,59–1,21)

Примечание. АК – антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 2. Накопление случаев нефатальных ТГВ/ТЭЛА и смертей, связанных с ТЭЛА в исследовании AMLIFY
Figure 2. Accumulation of cases of non-fatal DVT/PE and deaths associated with PE in the AMLIFY study



Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799-808.

TTR – время пребывания МНО в целевом диапазоне (у больных, получавших варфарин в группе стандартного лечения); ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал

тромболизису, установке кава-фильтра. Лечение и сравнение продолжалось 6 месяцев. В итоге сравнивали суммарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА и смерти от венозных тромбоэмболических осложнений. Сравнивая безопасность, оценивали частоту крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

В итоге в исследование включили 65,5% больных с изолированным проксимальным ТГВ, 25,2% – с ТЭЛА, еще в 9,3% случаев ТЭЛА сочеталась с ТГВ. Таким образом, более трети больных в исследовании AMPLIFY имели ТЭЛА как повод для лечения антикоагулянтами.

С позиции переноса результатов этого исследования в клиническую практику важно, что в большинстве случаев (86%) до включения в исследование (на этапе подтверждения диагноза и оценки соответствия критериям исследования) больным вводился парентеральный антикоагулянт: не более двух подкожных инъекций фондапаринукса или НМГ при кратности введения 1 раз в сутки, или не более трех подкожных инъекций НМГ при кратности введения 2 раза в сутки, или внутривенная инфузия НФГ – не более 36 ч.

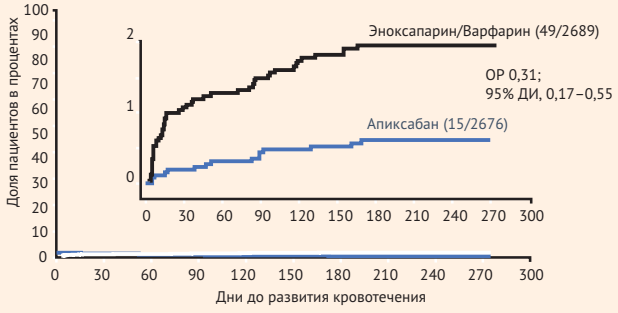
В группе апиксабана суммарная частота повторения ТГВ или ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от ТЭЛА существенно не отличалась от группы стандартного лечения (2,3 против 2,7% соответственно) (*рис. 2*). Зарегистрировано достижение критерия непревосходства сравниваемых подходов ($p < 0,001$). При анализе подгрупп сопоставление использования апиксабана и стандартного подхода не выявило гетерогенности результатов у больных мужского и женского пола, моложе 65 и старше 75 лет, при массе тела ниже 60 и выше 100 кг, с изолированным проксимальным ТГВ, с ТЭЛА, при нарушенной и ненарушенной функции почек, в зависимости от индекса массы тела, распространенности ТЭЛА и ТГВ. Важно, что не найдено противоречий с основным результатом сравнения эффективности в подгруппах, когда до начала применения апиксабана парентеральные антикоагулянты не вводились, применялись не более или более 12 ч.

Частота крупных кровотечений в группе апиксабана и стандартного лечения за 6 месяцев составляла 0,6 и 1,8%, что соответствует достоверному снижению относительного риска на 69% (p для преимущества < 0,001) (*рис. 3*). В целом, исходя из результатов исследования AMPLIFY, для предотвращения одного крупного кровотечения следовало заменить стандартный подход на антикоагуляцию апиксабаном у 83 больных.

Кроме убедительного снижения риска крупных кровотечений, преимущество нового подхода с применением апиксабана зарегистрировано на уровне угрожающих жизни кровотечений и на уровне клинически значимых некрупных кровотечений. Для того чтобы избежать одного клинически значимого некрупного кровотечения, по итогам исследования AMPLIFY требуется заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на применение апиксабана всего у 19 больных. Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность различных кровотечений, способных сказаться как на безопасности, так и на переносимости проводимого лечения. Интересно, что применение апиксабана не уступало стандартному подходу в эффективности и было лучше его по безопасности (на уровне крупных кровотечений) даже там, где использование варфарина было близко к идеальному. Результаты сравнения не зависели от среднего времени нахождения МНО в целевом диапазоне (у получавших АВК в группе стандартного лечения), включая больных с хорошо подобранной дозой АВК (среднее время нахождения МНО у которых в целевом диапазоне превышало 68% от всего времени наблюдения).

В итоге объединенный клинический эффект за 6 месяцев (сумма крупных кровотечений, случаев повторения ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями и смерти от ТЭЛА) у подхода с использованием апиксабана был значимо лучше, чем у лечения парентеральным антикоагулянтом с переходом на варфарин (2,8 против 4,6%, снижение относительного риска на 38%; p = 0,001).

Рисунок 3. Накопление случаев крупных кровотечений в исследовании AMLIFY
Figure 3. Accumulation of cases of major bleeding in the AMLIFY study

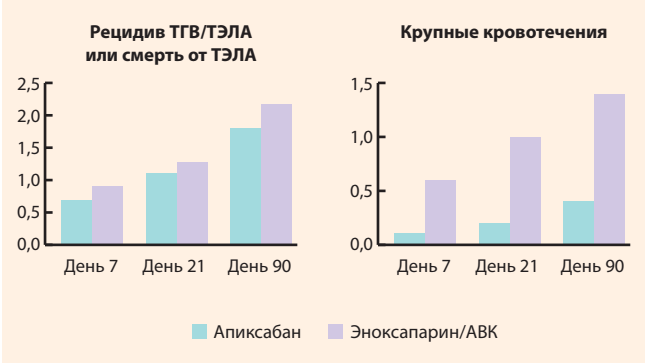


Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал

● ***Рисунок 4.*** Сравнение частоты тромбоэмболических событий и крупных кровотечений в исследовании AMPLIFY на разных этапах исследования

● ***Figure 4.*** Comparison of the incidence of thromboembolic events and major bleeding in the AMPLIFY study at different phases of the study



С точки зрения практического применения и боязни «недостаточной» мощности у таблетированного препарата в острый период болезни интересны результаты дополнительного поэтапного анализа эффективности и безопасности сравниваемых подходов – на 7, 21 и 90-й день от рандомизации (*рис. 4*) [16]. Повторение ТГВ/ТЭЛА или смерть от ТЭЛА отмечены у 0,7, 1,1 и 1,8% больных в группе апиксабана и у 0,9, 1,3 и 2,2% в группе стандартной терапии через 7, 21 и 90 дней соответственно. Данные сравнения в первые 7 дней указывают на то, что таблетированный апиксабан в своей максимальной дозе (10 мг 2 р/сут) не уступает подкожно вводимому НМГ (эноксапарину), но в этой же временной точке явно превосходит его по геморрагической безопасности (*рис. 4, правая часть*). Крупные кровотечения отмечены у 0,1, 0,2 и 0,4% больных на 7, 21 и 90-й день в группе апиксабана и у 0,6, 1 и 1,4% больных в эти сроки в группе сравнения.

Таким образом, в исследовании AMPLIFY показано, что применение апиксабана позволяет без потери эффективности и с заметным улучшением геморрагической безопасности существенно упростить лечение за счет использования перорального препарата, не требующего индивидуального дозирования (с учетом веса и изменений его дозы в зависимости от коагулогических показателей крови). При этом, в случаях когда парентеральное введение антикоагулянта все-таки было начато (догоспитально, на раннем этапе лечения в стационаре), в первые 24–48 ч можно перейти на апиксабан.

В целом при сходной клинической эффективности апиксабан в исследовании AMPLIFY обеспечивал гораздо лучшую, чем последовательное применение эноксапарина и варфарина, безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА. Это соотношение эффективности и безопасности подтверждено для больных с изолированным проксимальным ТГВ любой распространенности, с ТЭЛА, для категорий наиболее «хрупких» больных (в старческом возрасте – более 75 лет, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела), а также в случаях, когда в группе сравнения большую часть времени успешно удерживалось целевое МНО, указывая на эффективное использование варфарина. Безопасное применение апиксабана при ТЭЛА, даже при использовании максимальной дозы, не требует коагулогического контроля.

Возможность применения в раннем лечении ТЭЛА (с первого дня, без парентеральной антикоагуляции) показана еще у одного прямого блокатора фактора Xa – ривароксабана. Он, как и апиксабан, сначала используется в максимальной дозе (15 мг 2 раза в день в течение 3 недель), а затем в дозе 20 мг 1 раз в день в течение нескольких месяцев. В клинических исследованиях при ТГВ [12] и ТЭЛА [13] ривароксабан, как и апиксабан, не имел убедительных преимуществ перед стандартным лечением на уровне эффективности. Но в отличие от апиксабана яркого преимущества на уровне геморрагической безопасности перед стандартным лечением у ривароксабана нет. Более того, схема применения ривароксабана при ТЭЛА менее удобна на практике. Обязательное трехнедельное применение высокой дозы ривароксабана (30 мг/сут) при нынешних требованиях к длительности госпитализации неизбежно переносит прием максимальной дозы на амбулаторный этап лечения. Это создает дополнительные риски кровотечения за счет возможных сбоев в преемственности ведения больных. Амбулаторный этап сам по себе ограничивает возможности своевременного и адекватного лечения крупного кровотечения. В случае с апиксабаном использование его в высокой (20 мг/сут) дозе длится 1 неделю и редко выходит за пределы госпитализации. Смена высокой дозы на поддерживающую в большинстве случаев происходит в условиях стационара, а не отдается на откуп амбулаторному звену, как это имеет место в большинстве случае с ривароксабаном. Потенциальное преимущество ривароксабана при ТЭЛА в виде однократного приема поддерживающей дозы (20 мг/сут), способное сказаться на отказе от приема препарата при длительном применении, нивелируется особенностями его доказательной базы в виде противоречий в геморрагической безопасности препарата в данных исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. Кроме того, ривароксабан при ТГВ и ТЭЛА изучен в открытых сравнениях, тогда как апиксабан, дабигатран и эдоксабан получили доказательства целесообразности их применения в ослепленных плацебо-контролируемых условиях.

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЗОДА ТЭЛА ПРИ СТАНДАРТНОМ ПОДХОДЕ?

Считается, что при спровоцированной ТЭЛА (с очевидным предрасполагающим фактором в виде обездвиженности, вызванной оперативным вмешательством, травмой или тяжелым заболеванием, беременностью или приемом пероральных контрацептивов) активная антикоагулянтная терапия может продолжаться 3–6 месяцев.

При неспровоцированной ТЭЛА, рецидивирующем течении (после повторного эпизода ТГВ или ТЭЛА) следует рассматривать более продолжительное (многолетнее) лечение.

Стремление прекратить лечебную антикоагуляцию через несколько месяцев после эпизода ТЭЛА оправдано тем, что максимальная угроза рецидива приходится на первые месяцы болезни. Риск рецидивов прогрессивно уменьшается со временем, особенно в случае спровоцированных ТЭЛА или ТГВ. В случае продолжения антикоагулянтного лечения, особенно с помощью АВК, угроза крупных кровотечений остается практически неизменной, и в какой-то временной точке риск навредить больному, вызвав у него кровотечение, уравновешивает или превышает потенциальную пользу длительной антикоагуляции в виде снижения риска повторного эпизода ТЭЛА.

КАКОВЫ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПОСЛЕ ТЭЛА?

Обозначенное в острых исследованиях преимущество прямых пероральных антикоагулянтов перед АВК – в виде тенденции или явного снижения риска крупных кровотечений – создало условия для оценки целесообразности продолжения их использования (в лечебных дозах) на более длительное время (*табл. 1*). Отсутствие жестких требований к срокам лечебной антикоагуляции после первого неспровоцированного эпизода ТЭЛА позволило провести целую серию исследований с продленным использованием прямых пероральных антикоагулянтов, сравнивая их уже не с активным стандартным лечением, а с плацебо. Результаты этих исследований представлены в *таблице 2*. Наличие группы плацебо позволило оценить частоту рецидива ТГВ/ТЭЛА у больных, которым, согласно рекомендациям, допускалось прекратить антикоагулянтную терапию. Она оказалась достаточно высокой (*табл. 2*): 5,6% за 6 месяцев в исследовании RESONATE, 7,1% за 6–12 месяцев в исследовании EINSTEIN-extension и 8,8% за 12 месяцев в исследовании AMPLIFY-extension [17–19]. Доказательная база дабигатрана в области вторичной профилактики ТЭЛА отличается от доказательной базы других антикоагулянтов наличием двух исследований, одно из которых, RE-MEDY, посвящено сравнению лечебной дозы дабигатрана не с плацебо, а с АВК. Дабигатран немного уступал варфарину при сравнении эффективности, но ожидаемо лучше обеспечил лучшую геморрагическую безопасность (*табл. 2*).

В исследованиях по «вторичной профилактике» ТГВ и ТЭЛА в случаях с ривароксабаном и дабигатраном оценивались дозы препарата, уже проверенные в раннем лечении: 20 мг 1 раз в день для ривароксабана и 150 мг 2 раза в день для дабигатрана. Важным отличием исследования с апиксабаном была оценка сниженной дозы апиксабана, ранее изученной только у больных с фибрилляцией предсердий (с нарушенной функцией почек, находящихся в старческом возрасте или имевших низкую массу тела). Именно эта доза оказалась наиболее привлекательной для длительной вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА. Частота крупных кровотечений при ее применении была количественно ниже, чем при использовании плацебо и дозы 5 мг 2 раза в день (*табл. 2*). Позднее возможность использования потенциала прямого антикоагулянта в длительной профилактике рецидива ВТЭ за счет снижения дозы до профилактической, обозначенная в одной из ветвей исследования AMPLIFY (2,5 мг 2 раза в день), была проверена в специально организованном исследовании

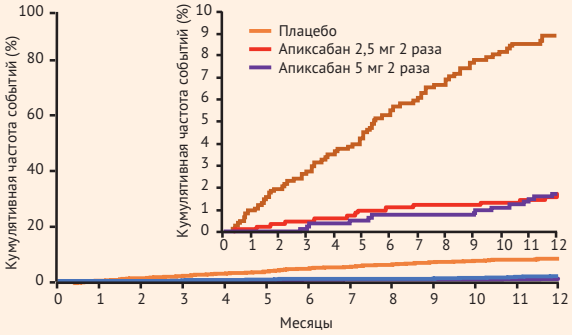
Таблица 2. Основные исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами при их продленном использовании у больных с ВТЭ

Table 2. Main studies with direct oral anticoagulants used for a prolonged term in patients with VTE

Антикоагулянт	Исследование	N	Сравниваемое лечение	Длительность лечения (мес.)	Сравнение	
					эффективности	безопасности
Дабигатран	RE-MEDY	2 856	Дабигатран 150 мг 2 раза и варфарин (МНО 2–3)	18–36	Рецидивы ВТЭ: дабигатран 1,8% и варфарин 1,3%	Крупные кровотечения: дабигатран 0,9% и варфарин 1,8%
	RESONATE	1 343	Дабигатран 150 мг 2 раза и плацебо	6	Рецидивы ВТЭ: дабигатран 0,4% и плацебо 5,6%	Крупные кровотечения: дабигатран 0,7% и плацебо 0
Ривароксабан	EINSTEIN-extension	1 197	Ривароксабан 20 мг 1 раз и плацебо	6 или 12	Рецидивы ВТЭ: ривароксабан 1,3% и плацебо 7,1%	Крупные кровотечения: ривароксабан 0,7% и плацебо 0
Апиксабан	AMPLIFY-extension	2 486	Апиксабан 5 мг 2 раза и плацебо	12	Рецидивы ВТЭ и смерть: апиксабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: апиксабан 0,2%, плацебо 0,5%
			Апиксабан 2,5 мг 2 раза и плацебо		Рецидивы ВТЭ и смерть: апиксабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: апиксабан 0,1%, плацебо 0,5%

● ***Рисунок 5.*** Апиксабан в сравнении с плацебо при продленной профилактике ВТЭ: снижение суммарного риска нефатальных ТГВ/ТЭЛА и фатальных ТЭЛА в исследовании AMPLIFY-EXT

● ***Figure 5.*** Apixaban versus placebo in the prolonged prevention of VTE: reduction of the total risk of non-fatal THV/pulmonary embolism and fatal pulmonary embolism in the AMPLIFY-EXT study



Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699-708

EINSTEIN-CHOICE, представленном и опубликованном в 2017 г. [20]. Однако в нем не было группы больных, получавших плацебо, т. к. одну из групп представляли больные, получавшие ацетилсалициловую кислоту. Обе дозы ривароксабана, изученные в EINSTEIN-CHOICE (20 и 10 мг в день), значительно превосходили ацетилсалициловую кислоту по эффективности, но были не лучше ее при сравнении геморрагической безопасности.

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В ДЛИТЕЛЬНОЙ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТЭЛА

Целесообразность использования апиксабана в длительной вторичной профилактике ТГВ/ТЭЛА оценена в крупном международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT [19]. В исследование включали больных старше 18 лет с подтвержденным проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА при условии завершенного лечения острого эпизода антикоагулянтами длительностью 6–12 месяцев. В исследование не включали больных с высоким риском кровотечений, показаниями к продленному использованию антикоагулянтов.

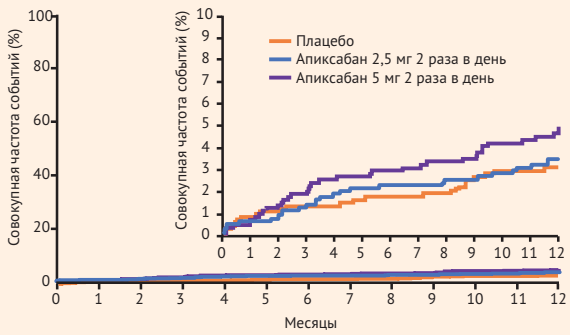
Апиксабан в AMPLIFY-EXT использовали в двух дозах: 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения больные получали плацебо апиксабана. За 12 месяцев наблюдения и лечения сравнивали суммарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА и смерти от ТЭЛА, а также частоту крупных кровотечений. В исследовании оказалось 35,2% больных с ТЭЛА (с наличием и без ТГВ). Неспровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения у большинства (91,6%) больных.

В обеих группах апиксабана суммарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от ТЭЛА оказалась существенно ниже, чем у получавших плацебо (1,7% в каждой из групп апиксабана и 8,8% в группе плацебо, относительное снижение риска составило 80%; $p < 0,001$) (*рис. 5*). Оказалось, что для предотвращения одного рецидива в рамках длительной вторичной профилактики необходимо назначить апиксабан на 1 год всего 14 больным. Эффективность была сходной при использовании обеих доз апиксабана. При анализе подгрупп не выявлено гетерогенности результатов у больных разного пола, с исходным проксимальным ТГВ, ТЭЛА, моложе и старше 75 лет, с различной исходной функцией почек, массой тела ниже и выше 60 кг. Выяснилось, что после первоначального применения апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки у больных с неосложненным течением ТГВ/ТЭЛА доза препарата для дальнейшей вторичной профилактики может быть без потери эффективности снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки.

Крупные кровотечения отмечены в 0,2% случаев в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, в 0,1% случаев – в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день и в 0,5% случаев – в группе плацебо. Частота клинически значимых некрупных кровотечений (*рис. 6*) в группе плацебо – 2,3%, в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки – 3,0%, в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки – 4,2%. Применение апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки не сопровождалось увеличением риска клинически значимых некрупных кровотечений, в то время как при использовании дозы препарата 5 мг 2 раза в сутки риск подобных кровотечений статистически значимо возрастал. Это указывает на предпочтительность низкой дозы апиксабана с точки зрения ожидаемой переносимости. По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, смерти от ТЭЛА, инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти или крупных кровотечений) апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки превосходил плацебо (2,4% против 10,4%, что соответствует снижению риска на 77%; $p < 0,05$), а для предотвращения одного из перечисленных неблагоприятных исходов тре-

● ***Рисунок 6.*** Апиксабан в сравнении с плацебо при продленной профилактике ВТЭ: частота клинически значимых кровотечений в исследовании AMPLIFY-EXT

● ***Figure 6.*** Apixaban versus placebo in the prolonged prevention of VTE: the frequency of clinically significant bleeding in the AMPLIFY-EXT study



Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699

бовалось использовать апиксабан всего у 12 больных. По итогам исследования AMPLIFY-EXT выяснилось, что польза от продленного использования апиксабана в минимальной дозе существенно превосходит риск спровоцировать крупное кровотечение.

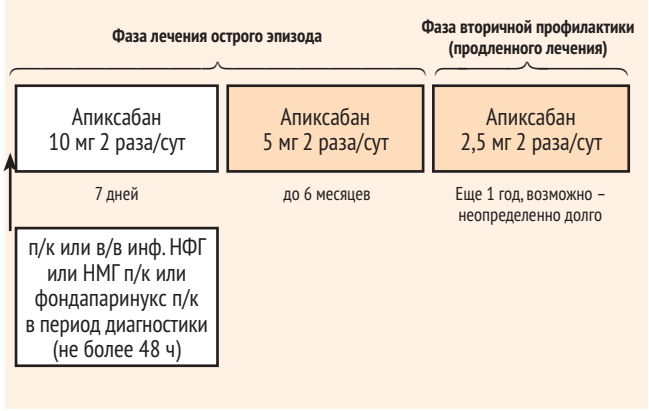
Таким образом, результаты AMPLIFY-EXT подтвердили, что полное прекращение использования антикоагулянта через 6–12 месяцев после первого неспровоцированного эпизода ТГВ и/или ТЭЛА неоправданно, поскольку приводит к возобновлению рецидивирования заболевания. Продление приема перорального антикоагулянта как минимум на год приносит явную дополнительную пользу и позволяет предотвратить отсроченные рецидивы ТГВ и ТЭЛА у значительной части больных. Использование невысокой дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) представляется предпочтительным из-за преимущества по безопасности: частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений фактически не отличается от частоты этих событий при использовании плацебо. Все это позволяет рассматривать апиксабан в качестве приоритетного антикоагулянта для длительного (неопределенно долгого) применения у больных, перенесших ТГВ и/или ТЭЛА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное и безопасное использование прямых антикоагулянтов, предназначенных для приема внутрь, в т. ч. апиксабана, как в лечении больных с острой тромбоэмболией ветвей легочной артерии, так и в качестве средств длительной вторичной профилактики этого состояния к настоящему времени является общепризнанным.

Рисунок 7. Схематичное представление фаз лечения ТЭЛА применительно к использованию апиксабана

Figure 7. Schematic representation of the steps of treatment of pulmonary embolism using apixaban



Доказательная база апиксабана позволяет организовать его преемственное использование на всех этапах ведения больных с тромбоэмболией легочной артерии, используя препарат фактически с первого дня болезни, применив максимальную дозу 20 мг/сут, разбитую на два приема, в течение 7 дней, переходя на прием стандартной лечебной дозы 5 мг 2 раза в день на 6 месяцев, завершив вмешательство длительным, фактически многолетним использованием апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (*рис. 7*).

Данная статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражено мнение авторов, которое может отличаться от позиции компании «Пфайзер»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756-764.
2. Klok F.A., Zondag W., van Kralingen K.W., et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 501–506.
3. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013; 126(832): e13–e21.
4. Strickers H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a diagnostic and therapeutic update. *VASA.* 2016; 45: 195–199.
5. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141: Suppl: e419S-e494S.
6. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E., Rosenberg Y., Eby C.S., Deitcher S.R., Cushman M., Moll S., Kessler C.M., Elliott C.G., Paulson R., Wong T., Bauer K.A., Schwartz B.A., Miletich J.P., Bounameaux H., Glynn R.J., for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425-1434.
7. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J., et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 631-639.
8. Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1406–1415.
9. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 2342-2352.
10. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129: 764–772.
11. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 799–808.
12. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al.. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;.363: 2499–2510.
13. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287–1297.
14. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013; 11: 21.
15. van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., Dekkers O.M., Klok F.A., Huisman M.V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 320–328.
16. Raskob G.E., Gallus A.S., Sanders P., Thompson J.R., Agnelli G., Buller H.R., Cohen A.T., Ramacciotti E., Weitz J.I. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial *Thromb Haemost.* 2015 Dec 10; 115(4).
17. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709-718.
18. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S. for the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 2010; 363(26): 2499-2510.
19. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699-708.
20. Weitz J.I., Lensing A.W., Prins M.H., et al; for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-16-21

Тромбоцитопения и предстоящее эндоваскулярное вмешательство у больного ИБС

А.Б. СУМАРОКОВ[1], Л.И. БУРЯЧКОВСКАЯ[1], Н.В. ЛОМАКИН[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, г. Москва, 3-я Черепковская улица, д. 15А

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, г. Москва, улица Маршала Тимошенко, д. 15

Информация об авторах:

Сумароков Александр Борисович – к.м.н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 414-67-89; e-mail: vokoramus@mail.ru

Бурячковская Людмила Ивановна – д.б.н., руководитель группы механизмов тромбообразования Института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-44-19

Ломакин Никита Валерьевич – к.м.н., главный кардиолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: +7 (495) 530-01-11

РЕЗЮМЕ

Снижение числа тромбоцитов в периферической крови (тромбоцитопения) может свидетельствовать о наличии у больного нарушений в системе гемопоэза, связанных с широким кругом разнообразных причин, – от недиагностированных аутоиммунных заболеваний до причин ятрогенного происхождения. У больных ИБС тромбоцитопения может выявиться как при подготовке к экстренному эндоваскулярному коронарному вмешательству, так и спустя часы и дни после процедуры. Это требует анализа клинической ситуации, поскольку для необходимой больному после проведения эндоваскулярного вмешательства двойной антиагрегантной терапии характерны те же нежелательные побочные явления (кровотечения), что и возможные проявления тромбоцитопении. В обзорной статье разбираются вопросы этиологии данного заболевания, некоторые особенности врачебной тактики при подготовке больного ИБС к проведению чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: *ИБС, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоцитопения, выбор тактики*

Для цитирования: Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В. Тромбоцитопения и предстоящее эндоваскулярное вмешательство у больного ИБС. *Медицинский совет.* 2018; 21: 16-21. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-16-21.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombocytopenia and prospective endovascular intervention in a patient with coronary artery disease

Alexander B. SUMAROKOV[1], Lyudmila I. BURYACHKOVSKAYA[1], Nikita V. LOMAKIN[2]

[1] Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A 3rd Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552

[2] Federal State Budgetary Institution «Central Clinical Hospital and Polyclinic» of Presidential Administration of the Russian Federation: 15 Marshal Timoshenko, Moscow, 121359

Author credentials:

Sumarokov Alexander Borisovich – Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 414-67-89; e-mail: vokoramus@mail.ru

Buryachkovskaya Lyudmila Ivanovna – Dr. of Sci. (Bio), Head of the Thrombosis Mechanisms Group, Institute of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 150-44-19

Lomakin Nikita Valeryevich – Cand. of Sci. (Med), Chief Cardiologist, Federal State Budgetary Institution «Central Clinical Hospital and Polyclinic» of Presidential Administration of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 530-01-11

ABSTRACT

Thrombocytopenia in blood count may be a reflex of haemostatic problems of different origin – from autoimmune disease to iatrogenic nature. Sometimes, thrombocytopenia may be revealed in patient with coronary heart disease before PCI procedure as well as some hours or days later. Dual antithrombotic therapy and thrombocytopenia have the same main side effect – bleeding. Etiology of disease and details of medical decision before percutaneous coronary intervention (PCI) in CHD patients are discussed.

Keywords: *CHD, PCI, thrombocytopenia, decision making*

For citing: Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V. Thrombocytopenia and prospective endovascular intervention in a patient with coronary artery disease. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 16-21. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-16-21.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Обнаружение пониженного числа тромбоцитов в гемограмме (тромбоцитопения, ТП) должно насторожить врача, планирующего проведение больному ИБС чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). ТП является фактором, который может способствовать развитию ишемических или геморрагических осложнений, неблагоприятно влияющих на прогноз, особенно с учетом терапии, проводимой во время подобного вмешательства и в последующем [1–6]. С какими рисками связана ТП? В каком случае необходимое больному ИБС вмешательство можно проводить, а когда его риск чрезмерен? Такой вопрос может возникнуть у врача перед проведением ЧКВ. В крови здорового человека тромбоциты содержатся в количестве от 150 х 10^9/л до 400 х 10^9/л [7]. Снижение числа тромбоцитов до 100 х 10^9/л считается легкой ТП, от 100 до 50 х 10^9/л – средней тяжести; ниже 50 х 10^9/л – тяжелой ТП [8]. В Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению иммунной ТП, разработанных по инициативе Российского национального гематологического общества, диагностическим критерием ТП считается воспроизводимое значение менее 100 тыс. тромбоцитов х 10^9/л в двух анализах [9]. У кардиологов чаще диагностически значимым в отношении ТП считается число < 150 х 10^9/л клеток, что косвенно подтверждается учащением геморрагических осложнений уже в диапазоне значений 100–150 х 10^9/л [3]. Отдельные случаи легкой ТП при однократном взятии пробы, вероятно, можно связать со спонтанными циркадными колебаниями количества тромбоцитов. Поэтому при подозрении на ТП лучше ориентироваться на воспроизводимый результат двукратного исследования.

ТП достаточно часто выявляется у больных ИБС перед ЧКВ. По данным исследования SYNERGY, наличие ТП было установлено у 814 (11%) из 7 435 больных острым коронарным синдромом без подъема ST. Установлено, что даже легкая степень ТП иногда сопровождается клинически значимыми кровотечениями, что может отразиться на одногодичных показателях общей смертности [2]. Частота кровотечений при отсутствии ТП в наблюдаемой авторами группе составила 5,2%, при средней степени ТП – 7,7%, а при тяжелой ТП достигала 28,2% в течение первого месяца после вмешательства [3]. Объединенные данные двух контролируемых клинических исследований (ACUITY и HORIZONS-AMI) также показывают, что наличие исходной ТП у больного ОКС является прогностически неблагоприятным фактором, с которым связан более высокий на протяжении года наблюдения риск смерти (6,7% против 3,6% у лиц без ТП, p<0,0001), кардиальных конечных точек (20,8% против 15,6%, p<0,0002), реваскуляризации (9,4% против 7,2%, p<0,01) [1]. Среди 5 170 больных, прошедших ЧКВ, тяжелая ТП (<50 000 х 10^9/л) была отмечена у 35 (0,6%). У 15 (43%) из них была иммунная тромбоцитопеническая пурпура, у 8 (22%) – хронический лейкоз, у 10 (28,3%) – хроническая болезнь печени, у 2 (5,7%) – хроническая болезнь почек [6]. Легкая степень ТП клинически не проявляется. При тяжелой степени снижения числа тромбоцитов отмечается склонность к кровотечениям (подкожные кровоизлияния, петехии на коже и слизистых, кровоточивость десен, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в ЦНС). Гемартрозы не характерны для ТП. Реальная угроза тяжелого спонтанно развивающегося кровотечения возникает при ТП в случае снижения числа тромбоцитов до 20–10 х 10^9/л [7]. Нарушения в плазменном звене гемостаза или сопутствующая терапия могут поднять этот порог.

Клиническая картина и исходы тяжелой ТП обычно обусловлены последствиями геморрагического синдрома. Но отдаленный прогноз может быть детерминирован основным заболеванием, вызвавшим ТП, и одновременным снижением иммунитета, приводящим, например, к пневмониям. Больные ИБС с ТП имеют достаточно благоприятный краткосрочный прогноз после эндоваскулярного вмешательства, но у них отмечаются значительно более высокие показатели некардиальной 2- и 5-летней смертности по сравнению с лицами, не имеющими данного нарушения системы кроветворения [3, 4].

Индуцированная лекарствами ТП известна как нередкое осложнение фармакотерапии, которая может возникнуть как следствие непереносимости достаточно широкого круга лекарственных препаратов, что особенно важно учитывать перед эндоваскулярным вмешательством. При проведении ЧКВ принципиальное значение имеет предшествующее применение гепарина, блокаторов рецепторов ГП IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид). Имеются данные о случаях контраст-индуцированной ТП. Есть данные о спорадических эпизодах ТП после приема клопидогрела, прасугрела, тикагрелора [10, 11]. Более широко известны случаи ТП под влиянием тиклопидина – первого тиенопиридина, в настоящее время вышедшего из употребления [10].

Патогенез ТП в большинстве случаев связан с аутоиммунными процессами, непосредственно связанными с тромбоцитами, однако существует значительно число форм тромбоцитопении неиммунной природы [12]. В классификации выделяют иммунную форму с иммуноопосредованным механизмом, при котором изолированная тромбоцитопения не может быть связана с какими-либо очевидными причинами, приводящими к ТП (первичная иммунная, ИТП). Кроме того, выделяется вторичная ИТП, развивающаяся на фоне других аутоиммунных заболеваний [9]. В число неиммунных ТП входит большой круг состояний, гипопродукция тромбоцитов при которых обусловлена различными механизмами – от нарушений генерации в костном мозге до их гибели или изменения их количества в крови вследствие разведения или повышенной потребности на периферии [9]. Например, крупная гематома может явиться причиной ТП из-за возникшей повышенной потребности в тромбоцитарных клетках. Как изолированный признак, ТП чаще всего имеет первичную иммунную природу, однако для больных ИБС мужчин среднего и пожилого возраста ИТП менее вероятна и диагноз болезни Верльгофа (первичная иммунная тромбоцитопения, ИТП) – редкость. В то же время у лиц среднего и старшего возраста увеличивается частота вто-

ричных ТП. С возрастом гендерные различия в вероятности развития заболевания (для ИТП характерно преобладание женщин) уменьшаются, а вероятность выявления вторичных форм ТП увеличивается. Самыми частыми причинами ТП у больных ИБС, готовящихся к проведению ЧКВ, по данным клиники Мауо, являются заболевания печени, нарушения иммунитета, лейкозы [5].

Первичная ИТП, наиболее частая форма ТП, возникает как нарушение иммунитета, характеризующееся реакцией между антигенами тромбоцитов и иммунной системой. Специфические аутоантитела к гликопротеинам тромбоцитов сокращают время жизни этих клеток, вызывая их деструкцию (покрытые антителами тромбоциты подвергаются фагоцитозу макрофагами, преимущественно в селезенке), а также угнетают образование тромбоцитов в костном мозге, нарушая созревание мегакариоцитов из-за относительного дефицита тромбопоэтина, и ускоряют их апоптоз [13].

Вторичная ТП может развиваться под воздействием разнообразных токсических факторов (аутоинтоксикация при ХБП, болезни соединительной ткани, вирусные инфекции, туберкулез, сахарный диабет, алкоголизм, анемия, медикаментозные и радиационные воздействия, замещение ткани костного мозга – остеомиелосклероз, миелома, миелопролиферативные и лимфопролиферативные заболевания, метастазы при раке (опухоли легких, молочной железы, простаты, желудка, толстой кишки). ТП может развиться в случае повышения потребности тромбоцитов при заболеваниях, сопровождающихся травмой эндотелия, приводящей к спонтанной агрегации тромбоцитов в артериолах и капиллярах, при механическом повреждении клеток после операций с применением АИК, при протезах клапанов сердца, при использовании контрпульсации. Следствием ускоренного распада тромбоцитов (повышенное потребление) может быть ТП при спленомегалии (например, после малярии), циррозе печени, онкозаболеваниях. Поскольку иммунные механизмы бывают причиной вторичной ТП, она может наблюдаться при онкологических заболеваниях, еще не достигших стадии метастазирования в ткани костного мозга, при болезнях печени. Иногда ТП развивается при беременности вследствие иммунных конфликтов или нарушении водного баланса. Наконец, ТП может быть следствием дефектов выполнения анализа (влияние смешивания пробы с гепарином или ЭДТА), что получило название «псевдотромбоцитопения» [12]. При автоматическом подсчете клеток на анализаторе при повышенной агрегации тромбоцитов аппаратура может принимать мелкие агрегаты тромбоцитов за одну клетку, занижая данные об их истинном количестве. Сталкиваясь с ТП, следует всегда помнить, что ТП легкой степени может быть как невинной находкой, так и являться следствием наличия субклинической сопутствующей патологии, что служит основанием для ее поиска, скорый ответ на который в силу сложности и глубины проблемы не всегда может быть быстро получен. Аутоиммунные и неиммунные механизмы ТП нередко носят перекрестный характер, и их патогенетические механизмы часто имеют сочетанный характер.

Полиэтиологичность ТП затрудняет на практике ее быструю и точную диагностику. В легких случаях при умеренной выраженности затягиваются сроки поиска ее причины, а диагностика тяжелых случаев ТП проводится гематологами или совместно с врачами других специальностей. Диагноз ИТП является диагнозом исключения. Для диагностики ИТП необходимо проведение углубленного обследования, исключающего вторичную форму, возникающую при других аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), ТП при неиммунной патологии (острый лейкоз), другие болезни и состояния, сопровождающиеся снижением числа тромбоцитов. В большинстве своем больные ИТП – это люди молодого и среднего возраста, у многих из них уже известно о ТП, однако могут быть и новые случаи, ранее не установленные, возникшие спонтанно или индуцированные. Для кардиологов при обнаружении ТП в случае острого коронарного синдрома или перед плановой имплантацией стента у больного стабильной ИБС первостепенное значение имеет оценка риска кровотечения, ревизия проводимой ранее или планируемой на будущее лекарственной терапии, оценка ее способности вызвать дальнейшее снижение числа тромбоцитов и исключение возможности усугубления рисков. Умеренная и тяжелая ТП не служат относительным противопоказанием к проведению диагностического инвазивного вмешательства, например у онкологических больных, однако в ситуации с сосудистыми вмешательствами у больных ИБС необходимо учитывать, что последующая после ЧКВ терапия должна включать антитромботические средства, увеличивающие риск кровотечения.

Интервенционный кардиолог может столкнуться с ТП как до проведения вмешательства, так и спустя несколько дней после ЧКВ. ТП в пределах 130–100 х 10^9/л (легкая степень) при отсутствии признаков заболевания, возможно вызвавшего снижение числа тромбоцитов, не требует дополнительных мероприятий перед ЧКВ. Тромбоциты на уровне до 100 х 10^9/л полностью обеспечивают гемостаз и позволяют проводить даже оперативные вмешательства и роды без риска развития кровотечений. В отсутствие антитромботической терапии критическим, т. е. опасным для развития тяжелого геморрагического синдрома, является уровень тромбоцитов ниже 10 х 10^9/л, а уровень тромбоцитов выше 30–50 х 10^9/л считается безопасным в отношении вероятности спонтанных кровотечений [9]. Возникновение ТП через несколько часов после ЧКВ может быть связано с применением препаратов из группы ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, влиянием контраста, протамина, гепарина, контрпульсации, случаем псевдотромбоцитопении. Развитие ТП через несколько дней после ЧКВ чаще связывают с действием гепарина, влиянием протамина, с псевдотромбоцитопенией или действием ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa. В случае ТП через недели после ЧКВ следует рассмотреть действие гепарина (редко) или псевдотромбоцитопению [14].

Более тяжелая ТП требует взвешенного решения о соотношении риска ишемии и геморрагии с оценкой

факторов риска (шкалы SMOG, 4Ts) [13–15], вторичных рисков, обусловленных сопутствующей патологией. В данной ситуации пользу может принести мониторирование состояния агрегации тромбоцитов. Если решение о необходимости проведения ЧКВ принимается, необходимо провести скрининг для исключения у больного скрытого тяжелого заболевания, лежащего в основе ТП, а эндоваскулярная бригада должна быть готовой к ведению больного с высоким риском кровотечения. Для профилактики тромбозов у больного, имеющего ТП, необходимо отдавать предпочтение радиальному сосудистому доступу. В случае решения провести ЧКВ у больных с умеренной ТП, следует ориентироваться на минимальные сроки предстоящего курса двойной антитромбоцитарной терапии (1–3 месяца у больного стабильной ИБС, 1–6 месяцев после ОКС) ввиду высокого риска кровотечения и исключить прием тикагрелора или прасугрела [16]. Желательно, чтобы больной ТП находился несколько дней после вмешательства под врачебным наблюдением.

Одной из причин значительного снижения числа тромбоцитов, развившегося уже после проведения ЧКВ, может стать гепарин-индуцированная ТП (ГИТ) [17]. Она может развиться после применения нефракционированного гепарина, однако с меньшей частотой встречается и после применения высокомолекулярного гепарина. Ее частота варьирует в пределах 0,1–5,0% от числа больных, получавших гепарин. Нераспознанная или нелеченая ГИТ является потенциально жизнеопасным заболеванием, которое угрожает развитием тромбозов, может приводить к острому тромбозу стента. Женщины более склонны к возникновению данного осложнения. Болезнь обычно проявляется через 4–10 дней лечения препаратами гепарина. При плановом проведении ЧКВ у стабильного больного ГИТ встречается реже, так как гепарин в такой ситуации обычно применяется кратковременно. Уже через 2 дня после начала лечения гепарином может отмечаться снижение количества тромбоцитов. При доброкачественном варианте заболевания (I тип, встречается в 10–30%) наблюдается постепенная нормализация числа клеток даже на фоне продолжения терапии гепарином, однако применение гепарина следует немедленно прекратить, как только заподозрено такое осложнение. Следует исключить и катетеры, покрытые гепарином. Количество тромбоцитов может снизиться, иногда на 50% и более, затем постепенно восстановиться. Время появления признаков заболевания после старта терапии может различаться. Чаще всего это развивается через 5–10 дней, в 30% отмечается бурное немедленное начало, возможны и отсроченные реакции до 3 недель после применения лекарства. Поэтому проявление ГИТ после ЧКВ возможно и на амбулаторном этапе [18].

В клинической практике встречаются случаи контраст-индуцированной ТП. Разбор подобного варианта ТП в связи с катетеризацией сердца провел Lacy J. с колл. [19, 18]. Введение ренографина-76 больному вызвало через 8 часов резкое снижение числа тромбоцитов с 220 х 10^9/л до 30 х 10^9/л х 10^9/л на фоне одновременно возникшего анафилактического шока. После лечения последнего на 8-й день наблюдалось восстановление количества тромбоцитов и прекращение ТП. Однако через 24 дня больному понадобилось повторное диагностическое введение контраста, которое через 4 ч привело к сходной ТП. Это подтвердило предположение о причине возникновения ТП в результате введения контраста. Похожий случай был опубликован Ferreiro R.M. с соавт. в 2017 г. [20]. Через 6 ч после завершения ЧКВ с использованием низкоосмолярного йодированного контраста было отмечено снижение тромбоцитов от 200 до 1 х 10 ^{9}/л с постепенным подъемом, начавшимся на 3-и сутки, и спонтанной нормализацией количества тромбоцитов на 8-е сутки. Трансфузия тромбомассы в этот момент не проводилась, так как требовалось исключение ГИТ, однако выполненный тест на комплекс «антитромбоцитарный фактор 4/тромбоцит» дал отрицательный результат.

На возможность умеренной ТП после приема клопидогрела указывают результаты исследовании CLASSIC [21]. ТП наблюдалась у 0,6% больных, количество тромбоцитов составляло 70–100 х 10 ^{9}/л. ТП не сопровождалась клиническими проявлениями, и картина крови восстановилась самостоятельно. В 2000 г. C. Bennett с соавт. собрали данные о случаях тромбоцитопенической пурпуры на фоне приема клопидогрела (n = 11, возраст 35–70 лет), возникших через 3–21 день после начала терапии [22]. В 10 из наблюдаемых случаев число тромбоцитов у больных снижалось до уровня менее 20 тыс., что несло угрозу спонтанного кровотечения. Следует, однако, учесть, что наблюдаемая в данной работе группа больных включала лиц с широким спектром коморбидных заболеваний, таких как лейкозы и хроническая болезнь почек. Только 6 человек имели ИБС, и лишь трое больных принимали препарат после ЧКВ. В дальнейших контролируемых клинических исследованиях эта проблема не обсуждалась. Возможно, это связано с целенаправленным отбором больных и исключением лиц с угрозой кровотечения или очень малой частотой ТП после ЧКВ на фоне лечения клопидогрелом. Дополнительным фактором интереса к данной проблеме в более ранние годы была повышенная частота нейтропении и тромбоцитопении на фоне применения первого тиенопиридина тиклопидина, применявшегося тогда после ЧКВ. Следует помнить, что причиной кровотечения при числе тромбоцитов более 30 х 10^9/л может быть не только собственно ТП, но и сопутствующие дополнительные факторы – коагулопатии, патология сосудов [9].

Обнаружив незначительное снижение числа тромбоцитов (до 120–100 х 10^9/л), следует прежде всего исключить псевдотромбоцитопению, повторив анализ крови с визуальным подсчетом клеток, а также не учитывать возможность кровопотери или гематомы. Незначительное снижение числа тромбоцитов не оказывает влияния на тактику при наличии показаний к эндоваскулярному вмешательству, но целесообразно наблюдение за числом

Рисунок 1. Алгоритм применения антитромботической терапии у больных ОКС с тромбоцитопенией (адапт. по [8])
Figure 1. Algorithm for antithrombotic therapy in patients with ACS and thrombocytopenia (adapt. according to [8])

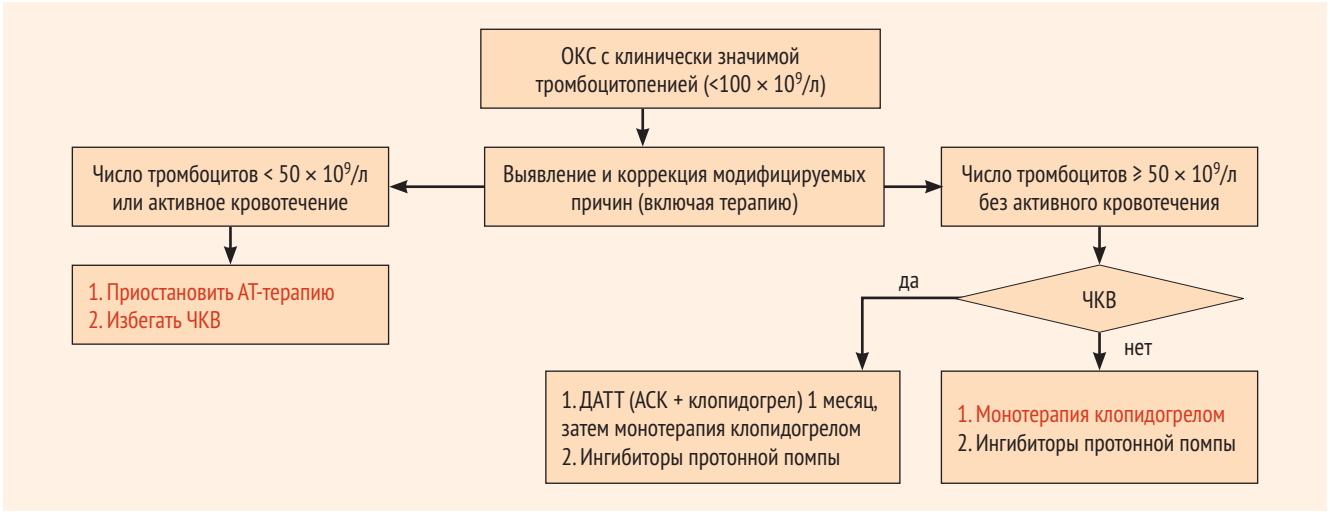
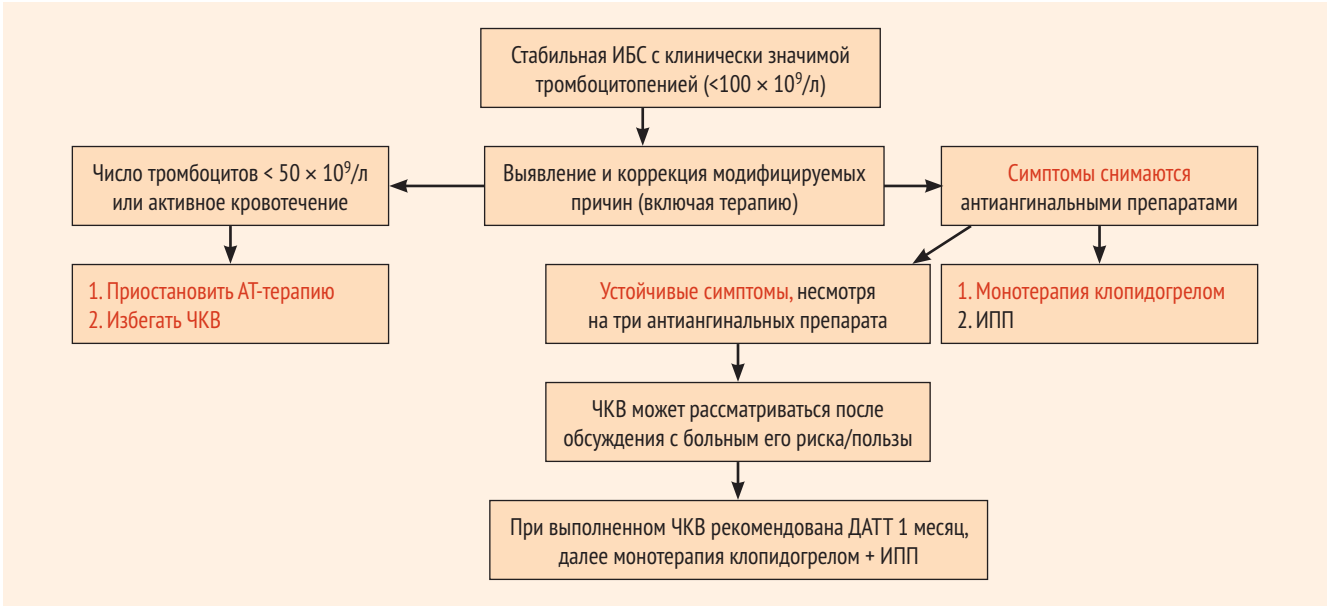


Рисунок 2. Алгоритм применения антитромботической терапии у больных стабильной ИБС с тромбоцитопенией (адапт. по [8])
Figure 2. Algorithm for antithrombotic therapy in patients with stable coronary artery disease and thrombocytopenia (adapt. according to [8])



тромбоцитов в последующие несколько дней. При количестве тромбоцитов в пределах умеренной ТП – исключить возможность влияния гепарина или блокаторов ГП IIa-/IIIb-рецепторов, рассмотреть вероятность диагноза первичной ИТП, оценить вероятность вторичной природы ТП. Универсальный алгоритм действий при тяжелой ТП и необходимости проведения ЧКВ выбирается индивидуально в соответствии с состоянием больного и отличается для ведения больных ОКС и при стабильной ИБС (*рис. 1, 2*) [8]. Стратегия терапии, направленная на снижение риска кровотечения у больных ИБС, имеющих ТП, выглядит следующим образом: 1. Избегать НПВС. 2. Избегать приема блокаторов ГП IIb/IIIa. 3. Применять ингибиторы протонных помп (при отсутствии противопоказаний к ним). 4. Аспирин может быть использован в низких дозах. 5. Следует избегать тройной антитромботической терапии. 6. При показаниях к проведению ЧКВ применять радиальный доступ. 7. ДАТТ следует ограничить сроком на месяц. 8. Предпочтение отдается применению стентов второго поколения перед голометаллическими эндопротезами.

Умеренная ТП у больного ИБС не исключает использования эндоваскулярных методов лечения, но требует четкости показаний, готовности к проведению манипуляции в условиях высокого риска кровотечения, строгого контроля состояния больного и терапии при дальнейшем наблюдении. Имеющие ТП больные требуют пристального внимания и кардиолога – интервенциониста стационара, и врача, впоследствии амбулаторно наблюдающего пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yadav M., Genereux P., Giustino G., Madhavan M.V., Brener S.J., Mintz G., Caixeta A., Xu K., Mehran R., Stone G.W. Effect of baseline thrombocytopenia on ischemic outcomes in patients with acute coronary syndromes who undergo percutaneous coronary intervention. *Canadian J Cardiology*. 2016; 32: 226-233.
2. Vora A.N., Chenier M., Schulte P.J., Goodman S., Peterson E.D., Pieper K., Joulicoeur M.E., Mahaffey K.W., White H., Wang T.Y. Long-tern outcomes associated with hospital acquired thrombocytopenia among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2014; 168(2): 189-196.
3. Wang T., Ou F-S., Roe M., Harrington R., Ohman E., Gibler W., Peterson E. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during Acute Coronary Syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation.* 2009; 119(18): 2454-2462.
4. Hakim D., Dangas G., Caixeta A., Nikolsky E., Lancky A., Moses J., Claesen B., Sanidas E., White H., Ohman E., Manoukian S., Fahy M., Mehrah R., Stone G. Impact of baseline thrombocytopenia on early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: Analysis from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONZ-AMI) trial. *Am Heart J.* 2011; 161(2): 391-396.
5. Raphael C., Spoon D., Bell M., Psaltis P., Kidd S., Loh S., Lennon R., Singh M., Rihal C., Gulati R. Effect of preprocedural thrombocytopenia on prognosis after percutaneous coronary intervention. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016; 91(8): 1035-1044.
6. Campo G., Marchesini J., Filetti L, Tebaldi M., Ferrari R. Medical and interventional management of patients with severe thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary interventions. *J Thrombosis Haemost.* 2012; 10(1): 153-156.
7. Balduini C., Noris P. Platelet count and aging. *Haematologica.* 2014; 99(6): 953-955.
8. McCarthy C., Steg G., Bhatt D. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J.* 2017; 38(Issue 47): 3488–3492.
9. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Абдулкадыров К.М., Лисуков И.А., Грицаев С.В., Голенков А.К., Давыдкин И.Л., Поспелова Т.И., Иванова В.Л., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(1): 44-56. [Melikyan A.L.,, Pustovaja E.I., Tsvetaev N.V., Abdulkadirov K.M., Lisucov I.A., Gritsaev S.V., Golenkov A.K., Davidkin I.L., Ivanova V.L., Shatochin J.V., Savchenko V.G., National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adults. *Gematologija i transfusiologija*, 2015; 60(1): 44-56] (In Russ).
10. Jacob S., Dunn B., Qureshi Z., Bandarenko N., Kwan H., Randey D., MacKoy J., Barnato S., Winters J., Cursio J., Weiss I., Raife T., Carey P., Sarode R., Kiss J., Danielson Ortel T., Clark W., Rock G., Matsumoto M., Fujimura Y., Zheng X., Chen H., Chen F., Armstrong J., Raisch D., Benneth C. Ticlipidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A 20Year Review from the Southern Network on Adverce Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38(8): 845-853.
11. Siao W-Z., Chuang W-Y., Su C-H., Huang S-F., Tu W-K., Chan K-C. A rare case of ticagrelor isolated thrombocytopenia. *Acta Cardiol Sin*. 2017; 33: 556-558.
12. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Угорова Е.К., Калинина М.В., Колошейнова Т.И., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Двирнык В.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология*. 2017; 12(1): 78-87. [Melikyan A.L., Pustovaja E.I., Ugorova E.K., Kalinina M.V., Kolothsheynova T.I., Subortceva I.N., Gilazitdinova E.A., Dvirnyk V.N. Differential diagnosis of thrombocytopenia. *Oncogematologia*, 2017; 12(1): 78-8] (In Russ).
13. Зотова И.И., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Первичная иммунная тромбоцитопения. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Вестник гематологии*. 2017; 13(4): 48-63. [Zotova I.I., Gritsaev C.V., Bessmeltsev S.S. Primary immune thrombocytopenia. The current understanding of the pathogenesis and treatment, in Russian. *The bulletin of hematology*. 2017; 13(4): 48-63] (In Russ).
14. Narasimha D., Jutzu K., Hillard A. Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia: Case Report and Review of Literature. *Cardiovasc Pharm Open Access journal*. 2016; 5(6): 1-7. DOI: 10.4172/2329-6607.1000202.
15. Cuker A., Gimotty P.A., Crowther M.A., Warketin T.E. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012; 120: 4160-4167.
16. Rodeghiero F., Michel M., Gernsheimer T., Ruggeri M., Blanchette V., Bussel J.B., Cines D.B., Cooper N., Godeau B., Greinacher A., Imbach P., Khellaf M., Klaassen R.J., Kuhne T., Liebman H., Mazzucconi M.G., Newland A., Pabinger I., Tosetto A., Stasi R. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013; 121(14): 2596-2606.
17. Salter B., Weiner M., Trinh M., Heller J., Evans A., Adams D., Fischer G., Heparin-induced thrombocytopenia. A comprehensive clinical review. *JACC*. 2016; 67(21): 2519-2532.
18. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J-P., Costa F., Jeppsson A. Juni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F-J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Authors/Task Force Members. *European J Cardio-Thoracic Surgery*. 2018; 53(1): 34–78.
19. Lacy J., Bober-Sorcinelly K., Farber L., Glickman M. Acute thrombocytopenia induced by parenteral radiographic contrast medium. *Am J Roentgenol*. 1986; 146: 1298-1299.
20. Ferreira R., Filho J., Villela P., de Almeida J., Sampaio P., de Albuquerque F., Pulcheri W., Benchimol C., Contrast-induced thrombocytopenia following percutaneous coronary intervention. *J Saudi Heart Assoc*. 2017; 29: 227-229.
21. Bertrand M., Rupprecht H-J., Urban P., Gerschlick A. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000; 102: 624-629.
22. Bennett C., Connors J., Carwile J., Moake J., Bell W., Tarantolo S., McCarthy L., Sarode R., Hatfield A., Feldman M., Davidson C., Tsai H-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *NEJM*. 2000; 342: 1773-1777.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-22-27

Дифференцированный подход к применению оптимальной медикаментозной терапии

У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И.И. ШАПОШНИК[1], В.И. КАРНОТ[2], Т.М. КАРАНДАСОВА[2], О.Ф. БАННИКОВА[2], О.Г. БОЧАРОВА[2], Л.В. БЕЛОЛИПЕЦКАЯ[2], Е.В. ЛЕБЕДЕВ[1,2], А.О. САЛАШЕНКО[1,2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

[2] Муниципальное автономное учреждение здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1»: 454048, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 16

Информация об авторах

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
тел.: +7 (908) 823-51-20

Карнот Владимир Иванович – зав. кардиологическим поликлиническим отделением Муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск;
тел.: +7 (351) 728-20-00

Карандасова Татьяна Михайловна – врач-кардиолог поликлиники Муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск; тел.: +7 (351) 728-20-00

Банникова Ольга Филипповна – к.м.н., врач-кардиолог поликлиники Муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск;
тел.: +7 (351) 728-20-00

Бочарова Ольга Геннадьевна – зав. 1 терапевтическим отделением поликлиники Муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск;
тел.: +7 (351) 728-20-00

Белолипецкая Лилия Владимировна – зав. 2 терапевтическим отделением поликлиники Муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск;
тел.: +7 (351) 728-20-00

Лебедев Евгений Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. отделением функциональной диагностики Муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск; тел.: +7 (351) 728-20-00

Салашенко Алексей Олегович – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач отделения функциональной диагностики Муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск; тел.: +7 (351) 728-20-00

РЕЗЮМЕ

137 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) мужского пола, средний возраст – 62,3 ± 7,46 лет, были разделены на 3 группы в зависимости от исходных цифр артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). 1-я группа – с повышенными показателями АД и/или ЧСС (44,5% больных); 2-я группа – с нормальными показателями АД и/или ЧСС (38,7%); 3 группа – с пониженными цифрами АД и/или ЧСС (16,8%). Больным 1-й группы назначали бета-адреноблокаторы (БАБ) или недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (НДБКК), в части случаев – БАБ с ивабрадином (Раеном®, Гедеон Рихтер) в дозах до достижения целевых уровней АД и ЧСС. Больным 2-й группы возможность полноценного назначения перечисленных средств была лимитирована цифрами АД и ЧСС, а больным 3-й группы невозможна из-за низких значений данных показателей. Эффективность проводимой терапии была наивысшей у больных 1-й группы. Применение триметазидина МВ (Предизин МВ®, Гедеон Рихтер) позволило существенно улучшить результаты лечения у больных 2 и 3 групп. Добавление к лечению триметазидина МВ у пациентов 1-й группы сопровождалось повышением эффективности лечения. Увеличение длительности лечения триметазидином МВ способствовало возрастанию его антиишемического эффекта. Таким образом, у больных с повышенными показателями АД и ЧСС в качестве оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) на первый план выходят БАБ, НДБКК и ивабрадин. У пациентов с нормальными и низкими цифрами АД и/или ЧСС – триметазидин МВ, в части случаев – ивабрадин. Следует констатировать, что необходим дифференцированный подход к выбору ОМТ у пациентов с различными гемодинамическими вариантами СИБС.

Ключевые слова: *стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальное давление, частота сердечных сокращений, бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, триметазидин МВ*

Для цитирования: Шапошник И.И., В.И. Карнот, Карандасова Т.М., Банникова О.Ф., Бочарова О.Г., Белолипецкая Л.В., Лебедев Е.В., Салашенко А.О. Дифференцированный подход к применению оптимальной медикаментозной терапии у больных с различными клиническими формами стабильной ишемической болезни сердца. *Медицинский совет.* 2018; 21: 22-27. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-22-27.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to the use of optimal medical therapy

IN PATIENTS WITH VARIOUS CLINICAL FORMS OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

Igor I. SHAPOSHNIK[1], Vladimir I. KARNOT[2], Tatiana M. KARANDASOVA[2], Olga F. BANNIKOVA[2], Olga G. BOCHAROVA[2], Lilia V. BELOLIPETSKAYA[2], Evgeni V. LEBEDEV[1,2], Alexey O. SALASHENKO[1,2]

[1] Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 64 Vorovskogo Str., Chelyabinsk, Chelyabinsk Region, Ural Federal District, 454092, Russian Federation

[2] Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital No. 1»: 16 Vorovskogo Str., Chelyabinsk, Chelyabinsk region, 454048

Author credentials:

Shaposhnik Igor Iosifovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (908) 823-51-20

Karnot Vladimir Ivanovich – Head of the Cardiology Department Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital No. 1», Chelyabinsk; tel.: +7 (351) 728-20-00

Karandasova Tatiana Mikhailovna – a cardiologist of the outpatient polyclinic Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital No. 1», Chelyabinsk; tel.: +7 (351) 728-20-00

Bannikova Olga Filippovna – Cand. of Sci. (Med.), a cardiologist of the outpatient polyclinic, Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital No. 1», Chelyabinsk; tel.: +7 (351) 728-20-00

Bocharova Olga Gennadievna – Deputy Head of the First Therapeutic Department of the polyclinic Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital No. 1», Chelyabinsk; tel.: +7 (351) 728-20-00

Belolipetskaya Lilia Vladimirovna – Deputy Head of the First Therapeutic Department of the polyclinic Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital No. 2», Chelyabinsk; tel.: +7 (351) 728-20-00

Lebedev Evgeni Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (908) 823-51-20; Deputy Head of the Department of Functional Diagnostics Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red No. 1 of Labour «City Clinical Hospital No. +7», Chelyabinsk; tel.: +7 (351) 728-20-00

Salashenko Alexey Olegovich – Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (908) 823-51-20; Deputy Head of the Department of Functional Diagnostics Municipal Autonomous Health Care Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital No. 1», Chelyabinsk; tel.: +7 (351) 728-20-00

ABSTRACT

A total of 137 male patients with stable ischemic heart disease (SIHD), average age 62.3 ± 7.46 years, were divided into 3 groups depending on the initial measurements of blood pressure (BP) and heart rate (HR). Group 1 included patients with elevated blood pressure and/or heart rate (44.5% of patients); Group 2 included patients with normal blood pressure and/or heart rate (38.7%); Group 3 included patients with lowered blood pressure and/or heart rate (16.8%). Patients of Group 1 received beta-adrenergic blockers (BABs) or non-dihydropyridine calcium channel blockers (NDCCBs), in some cases ivabradine-containing BABs (Raenom®, Gedeon Richter) at doses required to achieve target blood pressure and heart rate. The patients of Group 2 received a limited range of drugs above listed due to their blood pressure and heart rate measurements, and the patients of Group 3 did not receive any due to the low levels of such measurements. Effectiveness of the therapy in patients of Group I was the highest. The use of trimetazidine MB (Predizin MB®, Gedeon Richter) has significantly improved the results of treatment in patients of Groups 2 and 3. Trimetazidine MB added to the therapy in patients of Group 1 improved the effectiveness of treatment. Prolongation of trimetazidine MB therapy contributed to improvement of its anti-ischemic effect. Thus, BABs, NDCCBs and ivabradine entered into the foreground, as an optimal medical therapy (OMT) in patients with elevated blood pressure and heart rate measurements. Trimetazidine MB, and ivabradine in some cases prevail in patients with normal and low blood pressure and/or heart rate. It should be stated that patients with various hemodynamic variants of SIHDa require a differentiated approach to the choice of OMT.

Keywords: *stable ischemic heart disease, blood pressure, heart rate, beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, ivabradine, trimetazidine MB*

For citing: Shaposhnik I.I., Carnot V.I., Karandasova T.M., Bannikova O.F., Bocharova O.G., Belolipetskaya L.V., Lebedev E.V., Salashenko A.O. Differentiated approach to the use of optimal medical therapy in patients with various clinical forms of stable ischemic heart disease. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 22-27. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-22-27.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Уже на протяжении 10 лет в научной литературе и изданиях для практических врачей используется термин «оптимальная медикаментозная терапия» (ОМТ), которая должна применяться у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) [1–3]. Однако что следует понимать под этим термином? Если исходить из действующих в настоящее время Европейских рекомендаций по диагностике и лечению СИБС, принятых в 2013 г. [4], то к препаратам первого ряда с этой целью следует отнести короткодействующие нитраты, бета-адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК). Уровень доказательности эффективности их применения был оценен как IA. Остальные препараты (ивабрадин, длительно действующие нитраты, статины, дезагреганты, триметазидин, ранолазин, никорандил, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) были рекомендованы как дополнительные, и доказательность их применения оценена как IIA-IIB. Подобный подход представляется весьма логичным, т. к. в данных рекомендациях впервые для верификации диагноза СИБС на первый план была поставлена необходимость доказательства ишемии, а не изменений в коронарных артериях. Отсюда был сформулирован и тезис о том, что препараты, уменьшающие быстрее всего ишемию, должны быть в приоритете при лечении СИБС. Следует отметить, что сразу же после выхода данных рекомендаций последовал ряд возражений, обусловленных в первую очередь тем, что БКК ни в одном из рандомизированных клинических исследований не показали способность увеличения длительности жизни при СИБС [5, 6]. Кроме того, и БАБ проявили такое свойство, как известно, только у больных, перенесших инфаркт миокарда [7].

Исходя из приведенных выше положений, целью нашего исследования явилось установление возможностей и эффективности применения основных и дополнительных препаратов, а также их сочетаний у больных с различными клиническими вариантами течения СИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из поставленной цели, проанализировали последовательно данные о 137 пациентах с различными формами СИБС, обратившихся к врачам-терапевтам и кардиологам поликлиники Городской клинической больницы №1 г. Челябинска в течение 2016–17 гг. Диагноз СИБС верифицировали с помощью комплекса клинико-инструментальных методов, включавших детализацию сердечного болевого синдрома, данные анамнеза заболевания и физического обследования, результаты ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, велоэргометрии (98 больных), сцинтиграфии миокарда как в покое, так и с нагрузкой (36 больных), стресс-эхокардиографии (15 больных), коронароангиографии (83 больных). Все пациенты были мужского пола, средний возраст их составил 62,3 ± 7,46 лет. У всех включенных в исследование пациентов СИБС была диагностирована впервые, и они не принимали до этого какие-либо препараты, кроме гипотензивных. Стенокардия напряжения диагностирована у 102 (74,5%) больных, вазоспастическая – у 9 (6,57%), микроваскулярная – у 2 (1,46%), безболевая ишемия миокарда – у 26 (18,9%). Из 102 больных со стенокардией напряжения 2 функциональный класс (ф.к.) зарегистрирован у 32 (31,4%) пациентов, 3 ф.к. – у 52 (51,0%), 4 ф.к. – у 17 (16,7%). Гипертоническая болезнь в анамнезе была диагностирована у 98 (71,5%) больных. Больных, перенесших инфаркт миокарда, в исследование не включали.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) все пациенты исходно были распределены на 3 группы:

- 1-я группа – пациенты с систолическим АД (САД) ⩾ 140 мм рт. ст. (в среднем – 152 ± 8,58 мм рт. ст.) и/или ЧСС ⩾ 80 (в среднем – 88,2 ± 6,34 уд/мин). Пациентов с подобными исходными данными до лечения был 61 (44,5%) человек.
- 2-я группа – пациенты с САД от 120 до 139 мм рт. ст. (в среднем – 128 ± 7,33 мм рт. ст.) и/или ЧСС от 60 до 79 (в среднем – 68,4 ± 9,26) уд/мин. Пациентов с указанными параметрами было 53 (38,7%).
- 3-я группа – пациенты с САД менее 120 мм рт. ст. (в среднем – 112 ± 6,49 мм рт. ст.) и/или ЧСС менее 60 (в среднем – 56,6 ± 5,48) уд/мин. Таких больных было 23 (16,8 %).

Исходя из Европейских рекомендаций по СИБС [4], 50 больным 1-й группы были назначены кардиоселективные БАБ (средняя доза в пересчете на бисопролол – 8,36 ± 2,89 мг), а 6 больным – недигидропиридиновый БКК (НДБКК) верапамил в связи с противопоказаниями к приему БАБ (средняя доза – 214 ± 16,4 мг). 12 больным данной группы к терапии БАБ был добавлен ивабрадин (препарат Раеном® компании Гедеон Рихтер) по 2,5–5,0 мг 2 р/сут в связи с тем, что они не достигли целевой ЧСС, а увеличение дозы БАБ было невозможным из-за снижения АД < 120 мм рт. ст. Сочетание верапамила и ивабрадина не применяли, т.к. совместный прием этих препаратов у одного больного является противопоказанным. Через 14 дней приема терапии ЧСС у данных пациентов снизилась с исходной 88,2 ± 6,34 до 62,7 ± 4,36 уд/мин ($p<0,001$). Большинство больных также получали блокаторы РААС, статины, дезагреганты. Через 30 дней АД у них снизилось с исходных цифр САД 152 ± 8,58 до 128 ± 6,35 мм рт. ст. ($p<0,001$).

Больным 2-й группы также были назначены пульсурежающие препараты: 45 больных получали БАБ, 3 – верапамил. Однако дозы данных лекарственных средств во второй группе были значительно ниже по сравнению с группой 1 в связи с быстрым развитием брадикардии. У 7 больных прием БАБ сочетали с назначением ивабрадина (препарат Раеном) в дозе 2,5 мг 2 р/сут. Доза БАБ в пересчете на бисопролол оказалась 3,24 ± 2,36 мг, вера-

памила – 183 ± 24,5 мг. ЧСС у больных данной группы снизилась через 14 дней приема с исходной 68,4 ± 9,26 до 59,2 ± 7,22 уд/мин (p>0,05). Блокаторы РААС в малых дозах удалось назначить лишь 12 (12,5%) пациентам в связи со снижением САД < 120 мм рт. ст.

Так как больным 3 группы параметры гемодинамики не позволяли применить пульсурежающие и антигипертензивные препараты, им был назначен, наряду со статинами и дезагрегантами, триметазидин МВ (препарат Предизин МВ® компании Гедеон Рихтер).

Клиническое состояние больных и данные инструментальных исследований оценивали через 3 и 6 месяцев лечения.

В *таблице 1* приведена частота достижений целевых уровней АД (⩽ 130/80 мм рт. ст.) и ЧСС (55–60 уд/мин) через 3 месяца лечения у пациентов различных групп.

Как видно из *таблицы 1*, пациенты всех групп в результате назначенного лечения достигли целевых уровней АД и ЧСС согласно действующим Рекомендациям. В то же время следует отметить, что больные 3-й группы исходно были с целевыми уровнями АД и ЧСС, а у больных 2-й группы – близкими к целевым уровням.

В *таблице 2* приведены результаты назначенной терапии у больных всех групп через 3 месяца лечения.

Как видно из *таблицы 2*, наиболее впечатляющие результаты лечения были достигнуты у больных 1-й группы, которые получали в достаточных дозах препараты гемодинамического действия. Значительно меньшей была эффективность терапии у больных 2-й группы, хотя практически все из них достигли целевых уровней АД и ЧСС. Однако исходные уровни гемодинамики не позволили назначить им оптимальные дозы рекомендуемых препаратов первого уровня. По всем изучаемым параметрам результаты лечения больных 3-й группы, которым вообще не были назначены пульсурежающие и антигипертензивные препараты из-за исходно низких значений АД и ЧСС, также показали улучшение клинической ситуации со статистической достоверностью. Однако эффективность лечения оказалась у них значительно ниже, чем у больных 1-й группы.

В то же время следует отметить, что рекомендуемый 1 ф.к. стенокардии достигло лишь небольшое количество пациентов 1-й группы – 14 человек (23,0%) и ни один больной из 2 и 3 групп. Поскольку у больных 1 и 2 групп увеличение доз гемодинамических препаратов было уже

Таблица 1. Частота достижения целевых уровней АД и ЧСС у больных в трех группах
Table 1. Frequency of reaching target blood pressure and heart rate levels in three groups

Показатели	АД ⩽ 130/80 мм рт. ст.	ЧСС ⩽ 60 уд/мин
1 группа (n = 61)	59 (95,9%)	57 (93,5%)
2 группа (n = 53)	52 (98,1%)	52 (98,1%)
3 группа (n = 23)	23 (100%)	23 (100%)

невозможным, всем пациентам, которые не достигли 1 ф.к. стенокардии, к лечению был добавлен триметазидин МВ (Предизин МВ®) по 35 мг 2 р/сут. Таким образом, терапию препаратом Предизин МВ получили 48 больных 1-й группы и все больные 2-й группы – 53 человека. Больные 3-й группы получали данный препарат изначально в качестве базовой терапии.

В *таблице 3* приведены результаты 6-месячного лечения после коррекции терапии, осуществленной через 3 месяца лечения.

Как видно из *таблицы 3*, число приступов стенокардии после дополнительного назначения препарата Предизин МВ пациентам 1, 2 групп и продолжения терапии этим препаратом пациентам 3-й группы достоверно уменьшилось. Менее наглядно это проявилось в снижении среднего ф.к. стенокардии и времени до достижения депрессии сегмента ST более 1 мм при ВЭМ. В то же время число больных, которые достигли 1 ф.к. стенокардии в 1-й группе, увеличилось с 14 до 23 (37,7%). Во 2 и 3 группах подобных пациентов оказалось 5 и 3 соответственно. Таким образом, общее число пациентов, достигших рекомендуемого 1 ф.к. стенокардии, оказалось 31 (22,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Различные рекомендации и алгоритмы лечения больных с теми или иными патологическими состояниями, безусловно, имеют существенное значение для формирования клинического мышления врача. Не является исключением и сформировавшийся подход к тактике ведения больных с СИБС, сформулированный в Европейских рекомендациях 2013 г. [4]. Впервые в дан-

Таблица 2. Эффективность 3-месячного лечения у больных различных групп
Table 2. Effectiveness of 3-month treatment in patients of different groups

Показатели	1 группа (n = 61)		2 группа (n = 53)		3 группа (n = 23)	
	исх.	3 мес.	исх.	3 мес.	исх.	3 мес.
Число приступов стенокардии в неделю	9,2 ± 0,6	3,4 ± 0,4*	8,2 ± 0,7	6,8 ± 0,8	7,5 ± 0,6	5,3 ± 0,5*
Средний ф.к. стенокардии	2,8 ± 0,4	1,6 ± 0,3*	2,6 ± 0,5	1,8 ± 0,4	2,5 ± 0,4	1,6 ± 0,3*
Время до появления депрессии ST при ВЭМ ⩾ 1 мм	5,1 ± 0,3*	10,2 ± 0,4	5,4 ± 0,4	7,3 ± 0,5*	5,7 ± 0,4	7,6 ± 0,4*

Примечание: знаком * отмечена статистическая достоверность.

Таблица 3. Сравнительная характеристика результатов 3- и 6-месячного лечения
Table 3. Comparative characteristics of 3- and 6-month treatment results

Показатели	1 группа (n = 61)		2 группа (n = 53)		3 группа (n = 23)	
	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.
Число приступов стенокардии в неделю	3,4 ± 0,4	2,3 ± 0,5*	6,8 ± 0,8	3,5 ± 0,6*	5,3 ± 0,5	3,2 ± 0,4*
Средний ф.к. стенокардии	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,8 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Время до появления депрессии ST ⩾ 1 мм	10,2 ± 0,4*	11,4 ± 0,5	7,3 ± 0,5	8,2 ± 0,6	7,6 ± 0,4	8,0 ± 0,5

Примечание: знаком * отмечена статистическая достоверность.

ном документе все медикаментозные средства были разделены на основные (базисные) и дополнительные. Отсюда и стремление практических врачей применять у данной категории пациентов в первую очередь препараты основной группы. Однако насколько данная установка осуществима в реальной клинической практике? Из обследованных нами больных, у которых был установлен диагноз СИБС в течение 2 лет в одной из крупных поликлиник г. Челябинска, подобный подход был полностью осуществим менее чем в половине случаев (44,5%). Это были пациенты с исходно повышенными цифрами АД и тахикардией. В какой-то мере рекомендуемая тактика могла быть использована более чем у трети больных (38,7%) с нормальными цифрами АД и нормальной ЧСС. И совсем не могла быть применена у 16,8% больных с исходным АД менее 120 мм рт. ст. и брадикардией. Данное положение является особенно важным в свете вышедших в 2018 г. новых Европейских рекомендаций по лечению АГ, в которых категорически не рекомендуется снижение АД менее 120 мм рт. ст. [8]. Таким образом, более чем у половины больных требовалось применение таких дополнительных антиишемических препаратов, как ивабрадин, который назначали при снижении АД и недостижении целевого уровня ЧСС при приеме БАБ. В настоящее время получены убедительные данные об эквивалентной клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина (Раеном®, Гедеон Рихтер) у пациентов со стенокардией напряжения, что расширяет возможности использования препарата Раеном у большего количества пациентов [9].

Как и ожидалось, активная антиишемическая терапия препаратами гемодинамического действия, т.е. БАБ и НДБКК, оказалась наиболее действенной у пациентов с исходно повышенными цифрами АД и ЧСС. Значительно менее эффективной она была у больных с нормальными показателями гемодинамики и вообще не могла быть применена у больных с исходно низкими цифрами АД и ЧСС. Триметазидин МВ назначали как при снижении АД, так и при наличии брадикардии [10–12]. У данной категории больных использование триметазидина МВ оказалось решающим в улучшении клинического состояния больных и уменьшении степени выраженности ишемии. Кроме того, добавление триметазидина МВ к лечению больных с исходно повышенными цифрами АД и ЧСС позволило достигнуть еще более впечатляющих результатов и почти в 2 раза через полгода терапии увеличить количество пациентов с достигнутым 1 ф.к. стенокардии. Важно отметить, что с увеличением сроков приема триметазидина МВ эффективность его возрастала.

ВЫВОДЫ

1. В обследованной когорте пациентов с СИБС, в зависимости от исходных показателей АД и ЧСС, можно условно выделить 3 группы больных: с повышенными показателями (44,5%), с нормальными (38,7%) и со сниженными (16,8%).
2. Назначение препаратов гемодинамического действия (БАБ и НДБКК) было наиболее эффективным у пациентов 1-й группы, т.е. с исходно повышенными цифрами АД и ЧСС.
3. Более чем половине больных дополнительно требовалось применение антиишемического препарата ивабрадин, который назначали при снижении АД и недостижении целевого уровня ЧСС при приеме БАБ.
4. У пациентов с СИБС и нормальными или сниженными показателями АД и ЧСС назначение триметазидина МВ и в ряде случаев ивабрадина позволило получить существенное улучшение клинико-инструментальных данных.
5. Добавление триметазидина МВ к БАБ и НДБКК позволило добиться улучшения результатов лечения и у больных 1-й группы с исходно повышенными цифрами АД и ЧСС, а также увеличить число пациентов с достижением 1 ф.к. почти в 2 раза.
6. Антиишемическая эффективность триметазидина МВ увеличивалась при приеме в течение 6 месяцев по сравнению с 3-месячным приемом.
7. Таким образом, у части когорты больных СИБС такие препараты, как ивабрадин и триметазадин МВ, могут быть отнесены к категории основных или базисных лекарственных препаратов, значительно улучшающих клиническое состояние пациентов с СИБС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1503-16.
2. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. От имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*. 2013; 8: 28-33. [Shalnova S.A., Oganov R.G., Stag F.G., Ford I. On behalf of the participants of CLARIFY Registry. Ischemic heart disease. Modern reality according to the global CLARIFY Registry. *Kardiologia*. 2013; 8: 28-33.] (In Russ).
3. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCA/STS guideline for diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 44-164.
4. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 34: 2949-3003.
5. NICE. Stable angina: management. NICE Clinical Guidelines CG126. London: National Institute for the Health and Care Excellence, 2016.
6. Шапошник И.И. Рекомендаций много – больной один. *РМЖ*. 2014; 12: 923-927. [Shaposhnik I.I. Too many guidelines and one patient. *RMJ* 2014; 12: 923-927.] (In Russ).
7. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(6): 7-122. [Cardiovascular prophylaxis, 2017. Russian national guidelines. *Rossiysky Kardiologichesky Zhurnal*. 2018; 23 (6): 7-122.] (In Russ).
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 1-98.
9. Поветкин С.В., Лунева Ю.В. Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14(1): 34-39. [Povetkin S.V., Luneva Yu.V. Study of the clinical efficacy of original and generic ivabradine in patients with stable exertional angina (comparative study). *Ratsionalnaya Farmakoterapia v Kardiologii*. 2018; 14 (1): 34-39.] (In Russ).
10. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Сердце*. 2015; 14(4): 256-260. [Aronov D.M. Consensus of experts on the role and place of the myocardial cytoprotector trimetazidine in the treatment of patients with chronic forms of ischemic heart disease. *Serdtse*. 2015; 14 (4): 256-260] (In Russ).
11. Захарова О.В. Терапия триметазидином при микроваскулярной стенокардии. Материалы национального конгресса кардиологов. Екатеринбург, 2016: 287-288. [Zakharova O.V. Trimetazidine therapy for microvascular angina. Proceedings of the National Congress of Cardiologists. Yekaterinburg, 2016: 287-288.] (In Russ).
12. Koester R., Kaehler J., Ebelt H. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of the stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99: 665-72.

ивабрадин

РАЕНОМ®

УПРАВЛЕНИЕ ПУЛЬСОМ

Уверенность в контроле ЧСС при стабильной стенокардии и ХСН



Рег. уд. ЛП-003071-020715



СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ НА 70%[1]

УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ*

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Раеном от 02.07.2015

* Эффективность ивабрадина отмечалась в отношении всех показателей нагрузочных проб: общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала приступа стенокардии.

РЕКЛАМА

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)
Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 8.
Тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987-1556, www.g-richter.ru

Гедеон Рихтер

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-28-33

Аспирин и статины: возможности совместного улучшения прогноза

ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

К.Г. ПЕРЕВЕРЗЕВА, С.С. ЯКУШИН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Информация об авторах:

Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 46-08-01; e-mail: pereverzevakg@gmail.com

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 46-08-01; e-mail: prof.yakushin@gmail.com

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности населения во всех странах мира, что во многом обусловлено невысокой приверженностью пациентов с ССЗ к лечению. По данным регистра РЕКВАЗА, средняя приверженность пациентов одной из поликлиник г. Рязани к лечению (n = 1 165) в 2012 г. составила 62,4%, приверженность к приему бета-адреноблокаторов (ББА) – 70,8%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 62,2%, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – 57,1%, статинов – 46,8%, антиагрегантов – 70,0%. Средняя приверженность к лечению у выживших пациентов этой же группы (n = 918) через 4 года в 2016 г. стала статистически значимо меньшей (p<0,001) и составила 47,8%. Приверженность пациентов к приему ББА, ИАПФ также стала статистически значимо меньшей (p<0,0001) и составила 43,8 и 50,0% соответственно; приверженность к приему БРА статистически незначимо снизилась на 3,6% по сравнению с исходной. Наибольшей оказалась приверженность к приему антиагрегантов – 63,9 %, хотя и она, по сравнению с исходными данными, стала статистически значимо меньшей (p = 0,0037), а исходно невысокая приверженность к приему статинов за 4 года статистически значимо снизилась (p<0,0001) и составила всего 28,2%. Полученные данные определяют один из возможных путей повышения приверженности к приему статинов – фиксированная комбинация их с другими препаратами, влияющими на прогноз, например с антиагрегантами.

Ключевые слова: *приверженность, РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний, аспирин, статины, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания*

Для цитирования: Переверзева К.Г., Якушин С.С. Аспирин и статины: возможности совместного улучшения прогноза при сердечно-сосудистой патологии. *Медицинский совет.* 2018; 21: 28-33. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-28-33.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ASPIRIN AND STATINS: POSSIBILITIES FOR JOINT IMPROVEMENT OF PROGNOSIS

IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Kristina G. PEREVERZEVA, Sergey S. YAKUSHIN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 390026 Ryazan, 9, Vysokovoltnaya St.

Author information

Sergey Stepanovich Yakushin – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: (4912) 46-08-01; e-mail: prof.yakushin@gmail.com

Kristina Gennadyevna Pereverzeva – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Therapy of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: (4912) 46-08-01; e-mail: pereverzevakg@gmail.com

ABSTRACT

Today, cardiovascular diseases (CVDs) are the main cause of death in all countries of the world, which is largely due to the low adherence of patients with CVDs to treatment. According to the RECVASA register, the average adherence of patients of one of

the polyclinics in the city of Ryazan to treatment (n = 1,165) in 2012 was 62.4%, adherence to beta-adrenergic blocking agent (BABs) was 70.8%, to angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEs) – 62.2%, to angiotensin II (ARB) receptor blockers – 57.1%, to statins – 46.8%, and to antiplate agents – 70.0%. The average adherence to treatment in survivors of the same group (n = 918) in 4 years in 2016 was significantly lower (p<0.001) and amounted to 47.8%. Patient adherence to BABs, ACEs also became statistically significantly lower (p<0.0001), at 43.8% and 50.0%, respectively; adherence to ARB was statistically insignificantly lower by 3.6% compared to the original level. The highest level of adherence to the use of antiplatelet agents was 63.9%, although it was significantly lower compared to the initial data (p = 0.0037), and the initially low adherence to the use of statins for 4 years has statistically significantly decreased (p<0.0001) and amounted to only 28.2%. The data obtained determine one of the possible ways to increase adherence to statins - a fixed combination of them with other drugs affecting the prognosis, such as antiplatelet drugs.

Keywords: *adherence, Cardiovascular Disease Register, aspirin, statins, preventive measures, cardiovascular diseases*

For citation: Pereverzeva K.G., Yakushin S.S. Aspirin and statins: possibilities of joint improvement of prognosis in cardiovascular pathology. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 28-33. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-28-33.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) все еще остаются основной причиной смертности населения во всех странах мира, несмотря на достижения последних лет в их лечении, первичной и вторичной профилактике.

При этом примечательно то, что наибольший вклад в смертность от ССЗ вносят лица с ранее установленными диагнозами ССЗ [1], то есть лица, выживаемость которых во многом зависит от эффективности вторичной профилактики, в том числе проводимой лекарственной терапии, и в значительной мере определяется тем, в какой степени пациент следует рекомендациям врача или, иными словами, тем, насколько он привержен к лечению. Высокая приверженность к лечению статистически значимо уменьшает риск неблагоприятных событий, в том числе риск смерти [2], позволяет избежать значительных экономических потерь в системе здравоохранения, способствует сохранению, а в ряде случаев и повышению качества жизни пациентов [3, 4].

Но несмотря на это, более 50% больных с хроническими неинфекционными заболеваниями все еще не выполняют рекомендаций врача [5], прерывая лекарственную терапию в половине случаев в течение первых 6 месяцев лечения и только в 15% случаев, по данным S. Carter (2001) и L. Osterberg (2005), остаются высокоприверженными к лечению хотя бы в течение года [6, 7].

В чем же причина такой низкой приверженности пациентов к лечению?

В руководстве ВОЗ [8] все факторы, влияющие на поведение пациентов и являющиеся причинами неполного выполнения пациентами врачебных рекомендаций, разделены на пять основных групп: социально-экономические; связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения; связанные с проводимой терапией; связанные с пациентом; связанные с состоянием пациента в данный момент. Главенствующая роль во влиянии на приверженность к терапии не отводится в настоящее время ни одному фактору.

В рамках представленной статьи хотелось бы более подробно рассмотреть факторы, влияющие на приверженность и связанные с проводимой терапией.

Так, по данным одного из метаанализов [9], опубликованным в 2012 г. и оценивающим приверженность к терапии аспирином, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-адреноблокаторами (БАБ), антагонистами кальциевых каналов, тиазидными диуретиками и статинами, по данным 20 исследований, включающих 376162 пациента, суммарная приверженность пациентов к лечению составила 57% при медиане наблюдения 24 месяца от момента назначения лекарственных препаратов, причем различия в приверженности между первичной и вторичной профилактикой были статистически значимыми (50% против 66%, соответственно, p = 0,012); в обоих случаях приверженность снижалась на 0,15% в месяц (p = 0,07) и не была связана с возрастом пациента или стоимостью лекарственных препаратов.

В одной из работ Kulkarni S.P. с соавт. [10] при оценке приверженности к приему ИАПФ, аспирина, БАБ и статинов у 1326 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) было показано, что через 12 месяцев амбулаторного лечения препаратами, назначенными при выписке после проведения коронароангиографии, 18% пациентов прекратили прием аспирина, 22% – прием БАБ, 28% пациентов прекратили прием ИАПФ/БРА и статинов. Только 54% пациентов в течение 1 года принимали все четыре назначенных лекарственных препарата. Аналогичные данные получены и у ряда других авторов, в том числе и на российской популяции больных [11].

Так, при анализе группы пациентов, страдающих ИБС и включенных в РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА), в одной из поликлиник города Рязани (n = 1165) в 2012 г. при оценке приверженности к лечению по опроснику Мориски – Грина было выявлено, что только 19,0% пациентов являлись высокоприверженными к лечению. Средняя приверженность пациентов к приему всех назначенных групп лекарственных препаратов составила только 57,5%, к приему прогноз-модифицирующих групп лекарственных препаратов – 62,4%, при этом разница была статистически незначимой (p = 0,226). Приверженность пациентов к приему БАБ составила 70,8%, ИАПФ – 62,2%, БРА – 57,1%, статинов – 46,8%,

антиагрегантов – 70,0%. При этом приверженность к приему БАБ, по сравнению с приверженностью к приему БРА, была статистически значимо выше – 70,8% против 57,1%, (p = 0,01), как и приверженность к приему БАБ по сравнению с приверженностью к приему статинов – 70,8% против 46,8% (p = 0,017). Также нами была отмечена статистически значимая более высокая приверженность пациентов к приему антиагрегантов, нежели к приему статинов – 70,0% и 46,8% соответственно (p = 0,012) [12]. При оценке приверженности к лечению у выживших пациентов этой же группы, с которыми удалось установить контакт через 4 года наблюдения (n = 918), высокоприверженными к лечению по опроснику Мориски – Грина были 24,8% пациентов, при этом средняя приверженность к приему прогноз-модифицирующей лекарственной терапии стала статистически значимо меньшей (p<0,001) и составила 47,8%. Через 4 года наблюдения приверженность пациентов к приему БАБ, ИАПФ также стала статистически значимо меньшей (p<0,0001) и составила 43,8% и 50,0% соответственно; приверженность к приему БРА снизилась на 3,6% по сравнению с исходной, но эти различия оказались статистически незначимыми. Наибольшей оказалась приверженность к приему антиагрегантов – 63,9%, хотя и она, по сравнению с исходными данными, стала статистически значимо меньшей (p = 0,0037), а исходно невысокая приверженность к приему статинов за 4 года статистически значимо снизилась (p<0,0001) и составила всего 28,2% (*табл.*).

Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании, как и в ряде других исследований [4, 13], среди препаратов, влияющих на прогноз, приверженность к терапии статинами была наименьшей, хотя общеизвестно, что высокая приверженность пациентов с ИБС к лечению статинами статистически значимо снижает риск фатальных осложнений [14, 15]. Вместе с тем приверженность к приему других групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, была статистически значимо выше, чем приверженность к приему статинов, и это открывает один из возможных путей повышения приверженности к приему статинов – фиксированная комбинация их с другими препаратами, влияющими на прогноз, например с антиагрегантами.

Особенно это актуально в связи с тем, что в современной кардиологии прием фиксированных комбинаций лекарственных препаратов уже давно является одним из основных направлений лечения. Национальные и зарубежные клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) уже в течение нескольких лет признают ведущую роль фиксированных комбинаций лекарственных средств по сравнению с монотерапией. И это имеет значительную доказательную базу: к примеру, в одном из метаанализов, включавшем 15 исследований и 31331 пациента с АГ, было показано, что назначение фиксированных комбинаций позволяет повысить приверженность пациентов к лечению и быстрее достигнуть нормализации АД. По данным S. Bangalore, прием фиксированных комбинаций лекарственных препаратов повышает приверженность к лечению на 24% [16]. Именно по этой причине в последние годы количество препаратов, содержащих фиксированные комбинации лекарственных средств, неуклонно растет, и многие из них уже используются не только при лечении АГ, но и при лечении различных форм ИБС.

В настоящее время необходимость назначения этих препаратов при ИБС не вызывает никаких сомнений. Важность применения аспирина с целью вторичной профилактики доказана многочисленными исследованиями, в том числе данными метаанализа Antiplatelet Trialists`Collaboration, в котором прием аспирина снижал сердечно-сосудистую смертность на 15%, а несмертельные сосудистые осложнения – на 30%, исследованием SAPAT (The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором суммарная частота инфаркта миокарда и внезапной смерти в группе аспирина снижалась на 34% (p = 0,003), а частота других сосудистых событий и смерти – на 22–32%, результатами метаанализа Antithrombotic Trialists`Collaboration, в котором при приеме аспирина наблюдалось статистически значимое снижение риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе – частота нефатального инсульта у них снижалась на 42%, смертность на 31%, а частота повторного нефатального ИМ на 31%, так и без него – у этих пациентов суммарный риск снижения сердечно-сосудистых осложнений составлял 33% [17].

Таблица. Приверженность пациентов с ИБС к приему прогноз-модифицирующих групп лекарственных препаратов, по данным регистра РЕКВАЗА в 2012 и 2016 гг.

Table. Adherence of patients with IHD to the use of prognostic-modifying groups of medicines, according to the data of RECVAZA register in 2012 and 2016

Группа препаратов	Приверженность к приему в 2012 г. (n = 1165), %	Приверженность к приему в 2016 г. (n = 918), %	Уровень статистической значимости, p
БАБ	70,8	43,8	p<0,0001
ИАПФ	62,2	50,0	p<0,0001
БРА	57,1	53,5	p = 0,105
Антиагреганты	70,0	63,9	p = 0,004
Статины	46,8	28,2	p<0,0001
Средняя приверженность	62,4	47,8	p<0,001

Позиции статинов при вторичной профилактике ИБС в настоящее время такие же незыблемые, как и аспирина, и также подтверждены большим количеством рандомизированных клинических исследований, при этом каких-либо доказательств преимущества одного статина перед другим в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений к настоящему времени не получено. То есть с целью достижения целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) может использоваться любой статин, но предпочтение стоит отдавать наиболее мощным и безопасным на сегодняшний день статинам – розувастатину и аторвастатину.

Так, в уже приводимом нами регистре РЕКВАЗА среди пациентов исходной выборки (n = 1165) частота назначения статинов составила 42,4%. Средняя дозировка аторвастатина составила 15,8 (5,2) мг, а розувастатина – 10 (3,3) мг. Таким образом, в нашем исследовании так же, как и среди всей российской популяции пациентов с ИБС, наиболее часто назначались минимальные дозы статинов. Соответственно, и частота достижения целевых показателей липидного спектра при таких режимах статинотерапии была невысокой и составила для ХСЛПНП – 1,3% (3), для триглицеридов (ТГ) – 21,1% (49), для холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 6,9% (16), для общего холестерина – 12,5% (29).

Поэтому, на наш взгляд, при использовании небольших доз статинов предпочтение стоит отдавать розувастатину, который позволяет уже при приеме малых доз в значительном проценте случаев достичь целевых значений ХС ЛПНП, снизить уровень ТГ и повысить уровень ХС ЛПВП в большей степени, чем любой другой статин. Более того, розувастатин не только замедляет прогрессирование атеросклероза (исследование REVERSAL), но и приводит к его регрессу (исследование ASTEROID) [18].

Таким образом, с позиций вторичной профилактики ИБС применение данной комбинации лекарственных средств оправданно во всех случаях при отсутствии противопоказаний к их приему. Вопросы же первичной профилактики не столь однозначны и требуют более детального рассмотрения.

С 1980-х гг. роль аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий изучалась в 9 широкомасштабных проспективных рандомизированных исследованиях (British Doctors' Trial, Women's Health Study, Primary Prevention Project, Physicians' Health Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes trial, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial and Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes trial), включивших в общей сложности более 100 000 участников и не показавших однозначных результатов в вопросах первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [19].

В современных условиях назначение аспирина в качестве препарата первичной профилактики привлекательно еще и в отношении его потенциальной роли в предотвращении онкологических заболеваний, в частности колоректального рака.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, аспирин не рекомендуется для лиц без сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний из-за увеличения риска кровотечения, но тем не менее он может быть показан пациентам с АГ и хронической болезнью почек, при высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарном диабете. Американский колледж кардиологов рекомендует использовать низкие дозы аспирина у всех пациентов в возрасте старше 50 лет при отсутствии противопоказаний, Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация инсульта рекомендуют его только пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых событий (6–10%), так как в этой группе потенциальная польза от приема аспирина превосходит потенциальный вред [19].

Американская ассоциация диабета в настоящее время предлагает аспирин для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом и риском ССЗ > 10% в течение 10 лет (мужчины > 50 лет и женщины > 60 лет с по меньшей мере одним из факторов риска, таких как курение, АГ, дислипидемия, альбуминурия, семейный анамнез ССЗ), и у которых нет повышенного риска кровотечения (гастродуоденальной язвы, желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе и одновременного приема лекарств, увеличивающих риск кровотечения). Аспирин не рекомендуется для мужчин в возрасте <50 лет и женщин в возрасте <60 лет с низким уровнем риска развития ССЗ, поскольку у них риск кровотечения превысит потенциальные выгоды. Наконец, аспирин можно назначать пациентам среднего риска, страдающим сахарным диабетом (молодые пациенты с по меньшей мере одним фактором риска и пожилые пациенты без дополнительных факторов риска) [19].

Самые последние рекомендации в отношении назначения аспирина были изданы Американской рабочей группой по профилактике [20], в них рекомендовано начинать терапию низкими дозами аспирина для профилактики сердечно-сосудистых событий и колоректального рака у взрослых пациентов в возрасте 50–59 лет с высоким 10-летним риском развития сердечно-сосудистых событий и ожидаемой продолжительностью жизнью более 10 лет, которые готовы к долгосрочному лечению (минимум в течение 10 лет) и не имеют повышенного риска кровотечений.

У пациентов в возрасте от 60 до 69 лет с 10-летним сердечно-сосудистым риском ⩾ 10% и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, готовых к долгосрочному лечению (минимум в течение 10 лет) и не имеющих повышенного риска кровотечений, потенциальная польза от приема аспирина превышает потенциальный вред, и в данной ситуации он может быть назначен. В отношении назначения аспирина лицам в возрасте <50 лет и ⩾ 70 лет однозначных данных к настоящему моменту нет. Необходимо помнить, что назначение аспирина во всех этих возрастных группах пациентов должно осуществляться с учетом индивидуальных особенностей [20].

Для того чтобы практикующему врачу было легче определиться с необходимостью назначения пациенту аспирина, Рабочей группой Европейского общества кардиологов по тромбозу предлагается ориентироваться на уровень риска больших сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда и инсульт), и, если он составляет > 2 на 100 пациенто-лет, что соответствует приблизительно 7–10% риска по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), аспирин считается показанным; при меньшем риске – однозначных показаний к назначению аспирина как средства первичной профилактики сердечно-сосудистых событий нет, и решение о его назначении врач принимает на основании совокупных клинических данных, оценивая риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, потенциальную пользу и вред, а также желание пациента [20].

В настоящее время продолжаются исследования ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes), ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) и ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes), которые изучают эффективность аспирина с целью первичной профилактики в различных группах пациентов, и, возможно, внесут большую определенность в вопросы антиагрегантной терапии при первичной профилактике [19].

Что касается применения статинов с целью первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, то их высокая эффективность показана в таких исследованиях, как Woscops, AFCAPS/TexCAPS, ASCOT-LLA, JUPITER [21], на основании которых Американская рабочая группа по профилактике в 2016 г. издала новую версию рекомендаций и обзора научной информации по использованию статинов в первичной профилактике ССЗ. Согласно ей, низкие и умеренные дозы статинов показаны пациентам в возрасте 40–75 лет, не имеющим в анамнезе указаний на ССЗ, но у которых присутствует один или более факторов риска их развития (дислипидемия, сахарный диабет, АГ, курение) и у которых имеется 10% или больший риск развития кардиоваскулярных событий в течение 10 последующих лет. Низкие и умеренные дозы статинов могут быть назначены больным в возрасте 40–75 лет, у которых нет ССЗ, но у которых имеется один или более факторов риска их развития и 7,5–10% риск развития сердечно-сосудистых событий в последующие 10 лет. На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы говорить о пользе или вреде от начала статинотерапии для первичной профилактики у лиц 76 лет и старше [22].

При этом цели статинотерапии становятся все более и более «жесткими». К примеру, в национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [23] и рекомендациях Европейского общества кардиологов 2016 г. [24] по диагностике и лечению дислипидемий как целевые значения статинотерапии указаны следующие показатели: для пациентов из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска – ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л или снижение его исходного уровня на ⩾50%, для пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска – ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л или снижение исходного уровня на ⩾50%, для пациентов среднего риска целью терапии является уровень ХС-ЛНП менее 3,0 ммоль/л, а в национальных рекомендациях по диагностике и коррекции дислипидемии (2017 г.) уже введен более низкий целевой уровень ХСЛНП для категории очень высокого риска – 1,5 ммоль/л [25].

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют, что большому числу пациентов в целях как вторичной, так и первичной профилактики показано совместное назначение аспирина и статинов, которые способны уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений не только за счет их взаимодополняющего эффекта, но и за счет более высокой приверженности пациентов к лечению в случае назначения их в виде фиксированной комбинации, и в частности аспирина и розувастатина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Генетические аспекты ишемической болезни сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*, 2015; 4: 126-132. [Pahomya N.S., Uryasiev O.M., Panfilov Y.A. Genetic aspects of coronary heart disease. *[Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova] Russian biomedical journal named after Academician I.P. Pavlov*, 2015; 4: 126-132.] (In Russ).
2. Бойцов С.А., Хомицкая Ю.В., от имени группы исследователей CEPHEUS Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(4): 2-9. [S.A. Boitsov, Y.V. Khomitskaya, on behalf of the CEPHEUS group of researchers CEntralized Pan-European survey on tHE Undertreatment of hypercholeSterolemia in Russia (CEPHEUS). *[Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika] Cardiovascular therapy and prophylaxis.* 2013; 12(4): 2-9.] (In Russ).
3. Kontsevaya A. Kalinina Economic burden of cardiovascular diseases in Russian Federation. *Value in Health*. 2012; 156 368.
4. Lakic D., Tasic L., Kos M. Economic burden of cardiovascular diseases in Serbia. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(2): 137–143.
5. Stewart K., George J., Namara K.P.Mc., Jackson S.L., Peterson G.M., Bereznicki L.R. et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster – randomized, controlled trial (HAPPy trial). *J Clin Pharm Ther*. 2014; 39(5): 527-534.
6. Carter S., Taylor D., Levenson R. A question of cnoice – compliance in medicine taking, a preliminary review. London: University of London School of pharmacy, 2001.
7. Osterberg L., Blaschke T.N. Adherence to medication. *Engl J Med*. 2005; 353: 487–489.
8. World Health Organisation: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: WHO, 2003. 230 p.
9. Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012; 125(9): 882-887.
10. Kulkarni S.P., Alexander K.P., Lytle B., Heiss G., Peterson E.D. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. 2006; 151(1): 185-191.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 1: 73-80. [Shalnova S.A., Deev A.D., Karpov Yu.A. Arterial hypertension and coronary heart disease in the real practice of cardiologist. *[Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika]*

Cardiovascular therapy and prevention. 2006; 1: 73-80.] (In Russ).
12. Переверзева К.Г., Селезнев С.В., Воробьев А.Н., Мосейчук К.А., Лукьянов М.М., Лукина Ю.В. Приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2017; 5(1): 14-21. [Pereverzeva K.G., Seleznev S.V., Vorobiev A.N., Moseichuk K.A., Lukyanov M.M., Lukina Y.V. Adherence to the treatment of patients with coronary heart disease according to the register of cardiovascular diseases (RECVAZA). *[Nauka molodyh – Eruditio Juvenium] The science of young people – Eruditio Juvenium*. 2017; 5(1): 14-21.] (In Russ).
13. Britten N., Stevenson F.A., Barry C.A., Barber N., Bradley C.P. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ*. 2000; 320: 484–488.
14. Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином 40 мг в сутки у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией. Результаты 24-недельного исследования «40 × 40». *Фарматека*. 2013; 7: 63-68. [Zubareva M.Y., Rozhkova T.A., Amelushkina V.A., Susekov A.V., Kukharchuk V.V. Efficiency, safety and tolerability of rosuvastatin therapy 40 mg per day in patients with very high cardiovascular risk with primary hypercholesterolemia. Results of a 24-week «40 × 40» study. *[Farmateka] Pharmacy*. 2013; 7: 63-68.] (In Russ).
15. Pignone M., Phillips C., Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2000; 321: 983-986.
16. Чукаева И.И., Спирякина Я.Г. Применение тройной фиксированной комбинации как возможность повышения приверженности к антигипертензивной терапии. *Лечебное дело*. 2015; 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-troynoy-fiksirovannoy-kombinatsii-kak-vozmozhnost-povysheniya-priverzhennosti-k-antigipertenzivnoy-terapii (дата обращения: 10.05.2018). [Chukaeva I.I., Spiryakina Y.G. Application of triple fixed combination as a possibility to increase adherence to antihypertensive therapy. *[Lechebnoe delo] General Medicine*. 2015; 4.] (In Russ).
17. Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 4: 115-121. doi: 10.15829/1560-4071-2010-4-115-121. [Bubnova M.G. Aspirin in the prevention of atherothrombosis and coronary heart disease. *[Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.] Russian Cardiology Journal*. 2010; 4: 115-121. doi: 10.15829/1560-4071-2010-4-115-121.] (In Russ).
18. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007; 5(2): 177–93.
19. Volpe M., Battistoni A., Gallo G. et al. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017; 24: 331. https://doi.org/10.1007/s40292-017-0213-4.
20. Bibbins-Domingo K., on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 836–845.doi: 10.7326/M16-0577.
21. Аронов Д.М. Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина. *CardioСоматика*. 2011; 2: 48-54. [Aronov D.M. Primary prevention lessons using rosuvastatin as an example. *[Cardiosomatica] CardioSomatics*. 2011; 2: 48-54.] (In Russ).
22. US Preventive Services Task Force Upd. Recommendations. *JAMA*. 2016; Nov 13 epub.
23. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика», 2017 г. Режим доступа: http://ropniz.ru/wp-content/uploads/2017/11/CVP_2017.pdf. [National Recommendations on Cardiovascular Prevention, 2017 Available at: http://ropniz.ru/wp-content/uploads/2017/11/CVP_2017.pdf.] (In Russ).
24. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 5(145): 7-77. [EOK/EOA recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. *[Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.] Russian Cardiology Journal*. 2017; 5(145): 7-77.] (In Russ).
25. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017; 3: 5-22. [Yezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. *[Ateroskleroz i dislipidemii] Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017; 3: 5-22.] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-34-41

Место рамиприла в современных рекомендациях
ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е.Е. АВЕРИН[1], А.Э. НИКИТИН[1], И.Г. НИКИТИН[2], А.В. СОЗЫКИН[1]
[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»: 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А
[2] Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр»: г. Москва, Иваньковское шоссе, д. 3

Информация об авторах:

Аверин Евгений Евгеньевич – д.м.н., чл.-корр. РАЕ, начальник Научно-образовательного центра федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; тел.: + 7 (495) 320-43-41
Никитин Алексей Эдуардович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»
Никитин Игорь Геннадиевич – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр»
Созыкин Алексей Викторович – д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»

РЕЗЮМЕ

Обновления клинических рекомендаций и публикации результатов новых исследований влекут за собой изменения наших подходов к диагностике заболеваний и лечению пациентов, а также к пересмотру критериев выбора того или иного препарата. Основываемся мы на том, что при ведении больных с АГ сразу необходимо использовать те классы препаратов и отдельные молекулы, которые доказали свою высокую эффективность, безопасность и приверженность на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума. Имеется в виду, что препараты должны быть показаны и при ИБС, и при ХСН. Среди иАПФ этому требованию в т. ч. отвечает рамиприл. Зачастую выбор падает именно на рамиприл потому, что удобный прием один раз в день в любое время суток и вне зависимости от приема пищи повышает приверженность пациентов к терапии. Широкий круг показаний, такие как АГ, ХСН, постинфарктные пациенты, диабетическая и недиабетическая нефропатия, а также снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, в т. ч. у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, является серьезным дополнительным аргументом в пользу широкого выбора рамиприла. Более того, рамиприл способен снижать риски развития новых случаев сахарного диабета и терминальной почечной недостаточности.

Ключевые слова: *рамиприл, клинические рекомендации, нефропатия, хроническая болезнь почек*

Для цитирования: Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2018; 21: 34-41. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-34-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of ramipril in modern guidelines
FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Evgeny E. AVERIN[1], Aleksey E. NIKITIN[1], Igor G. NIKITIN[2], Alexey V. SOZYKIN[1]
[1] Federal State Institution of Public Health «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences»: 1A, Litovsky Boulevard, Moscow, 117593
[2] Federal State Autonomous Institution «Treatment and Rehabilitation Center»: 3, Ivankovskoe shosse, Moscow

Author information:

Averin Evgeny Evgenyevich – Dr. of Sci. (Med.), RANS Corresponding Member, Head of the Scientific-Educational Center of the Federal State Budgeted Health Institution «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences»; tel: +7 (495) 320-43-41
Aleksey Eduardovich Nikitin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Doctor of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Igor Gennadievich Nikitin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Federal State Autonomous Institution «Treatment and Rehabilitation Center»
Sozykin Alexey Viktorovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiosurgical Methods of Diagnostics and Treatment of the Federal State Budgetary Institution of Health «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences»

ABSTRACT

Updates of clinical guidelines and publication of new research results entail changes in our approaches to diagnosing diseases and treating patients, as well as revising the criteria for choosing a particular drug to a specific patient. We are based on the fact that when managing patients with hypertension it is immediately necessary to use those classes of drugs and individual molecules that have proven to be highly effective, safe and adherent throughout the entire cardiovascular continuum. It is understood that the drugs should be shown in IHD and CHF. Among the ACE inhibitors, ramipril meets this requirement.
Often, the choice falls precisely on ramipril because a convenient intake once a day at any time of the day and regardless of the meal increases the patient's adherence to therapy. A wide range of indications, such as hypertension, chronic heart failure, post-infarction patients, diabetic and non-diabetic nephropathy, as well as a reduction in the risk of cardiovascular accidents, including in patients undergoing cardiac surgery, are a serious additional argument in favor of a wide range of ramipril. Moreover, ramipril can reduce the risk of developing new cases of diabetes mellitus and end-stage renal failure.

Keywords: *Ramipril, clinical guidelines, nephropathy, chronic kidney disease*

For citing: Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. The place of ramipril in modern guidelines for the management of patients with cardiovascular diseases. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 34-41. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-34-41.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Ежедневная наша практика подразумевает ответ на вопрос: «Какой препарат подходит пациенту, вошедшему сейчас в дверь моего кабинета?». Многие из нас отвечают на него интуитивно, не аргументируя свой выбор. Учитывая изменения клинических рекомендаций по ведению пациентов с АГ и появление результатов новых исследований, мы сегодня обратим внимание на рамиприл, а также постараемся рассмотреть, когда использование этого иАПФ является рациональным.

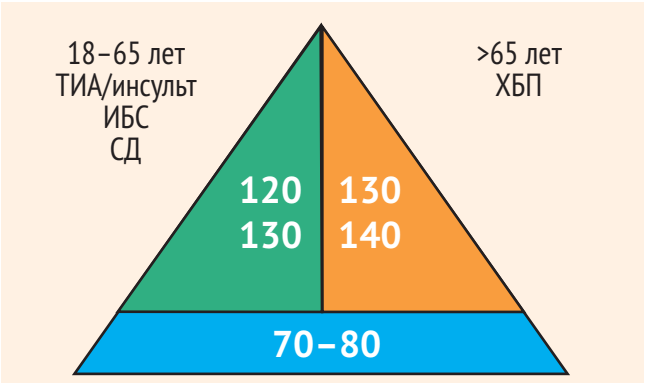
В свете последних изменений американских и европейских рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) целесообразно рассмотреть место рамиприла в лечении АГ [1, 6]. Изменились целевые показатели артериального давления (АД). Они снизились для ряда категорий пациентов. Для наглядности (какой уровень целевого АД, какие категории пациентов) мы адаптировали таблицу из Европейских рекомендаций в простой треугольник и разбили сектора по цветам (*рис. 1*).

Так, нижний синий сектор треугольника обозначает рекомендуемый целевой уровень диастолического артериального давления (ДАД). У всех категорий пациентов целевое ДАД должно находиться в диапазоне от 70 до 80 мм рт. ст.

Верхний левый зеленый сектор – это целевой уровень САД в диапазоне от 120 до 130 мм рт. ст. должен удерживаться у пациентов до 65 лет, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), у пациентов с сахарным диабетом (СД) или перенесшим мозговой инсульт/транзиторную ишемическую атаку. Следует отметить тот факт, что в прошлых рекомендациях целевой уровень АД у пациентов с СД составлял 140/85 мм рт. ст. В последних рекомендациях его вернули, как было ранее, к отметке 130/80 мм рт. ст.

Верхний правый оранжевый сектор – это целевой уровень САД в диапазоне от 130 до 140 мм рт. ст., который должен удерживаться у пациентов старше 65 лет или с хронической болезнью почек (ХБП). Следует отметить тот факт, что в прошлых рекомендациях целевой уровень АД

● ***Рисунок 1.*** Целевые уровни АД для различных категорий пациентов (адапт. из [1])
● ***Figure 1.*** Target ABP levels for different categories of patients (Adapted from [1])



ТИА – транзиторные ишемические атаки; ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь сердца.

у пациентов с поражением почек и протеинурией был 130/80 мм рт. ст.

После того как мы поставили диагноз «артериальная гипертензия» и определились, к какому целевому уровню у конкретного пациента мы должны вместе с ним стремиться, нам необходимо понимать, какой алгоритм терапии выбрать.

Как видно из *рисунка 2*, выделяется несколько важных аспектов в новых Европейских рекомендациях:

1) У подавляющего числа пациентов терапия АГ должна начинаться с комбинированной терапии.
2) Предпочтение отдается фиксированным комбинациям, когда в одной таблетке находится несколько действующих веществ. Например, Эгипрес, когда в одной таблетке находится иАПФ рамиприл и блокатор кальциевых каналов амлодипин.
3) Переход к пошаговой стратегии терапии, при которой на первом шаге два антигипертензивных препарата в

● ***Рисунок 2.*** Пошаговый антигипертензивный алгоритм [1]
● ***Figure 2.*** Stepwise antihypertensive algorithm [1]

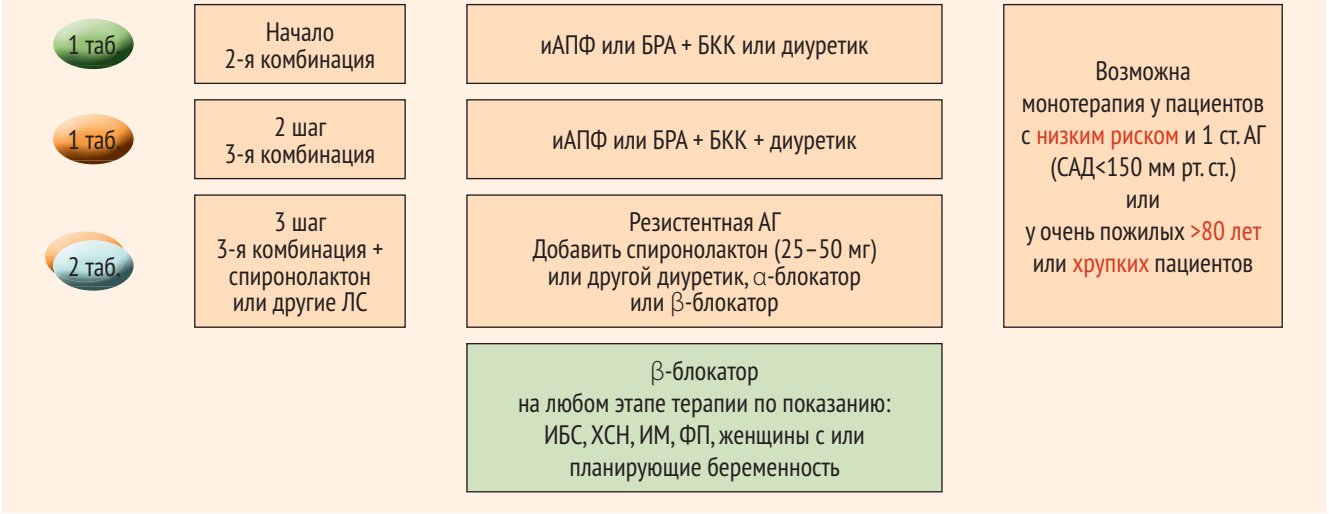
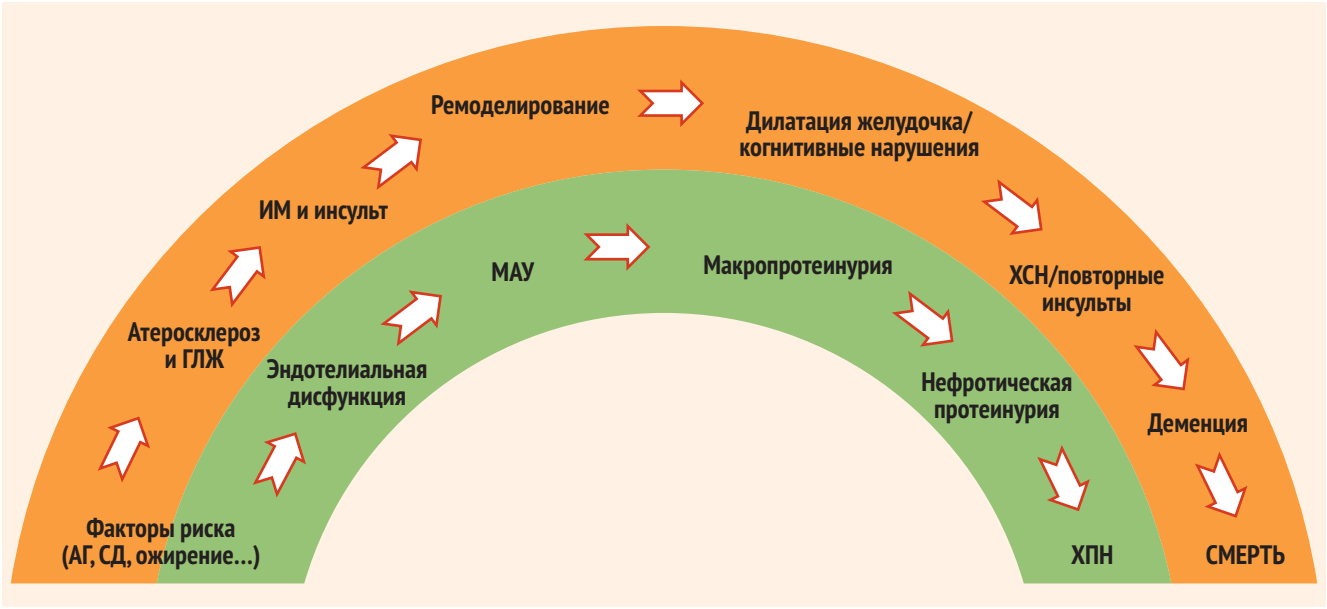


Рисунок 3. Сердечно-почечный континуум (адапт. из [2])
Figure 3. Cardiorenal continuum (adapted from [2])



одной таблетке, а на втором шаге три препарата и тоже в одной таблетке.

4) При недостижении на трех антигипертензивных средствах в одной таблетке индивидуального целевого уровня АД можно подключить вторую таблетку, и предпочтительно спиронолактон в дозе 25–50 мг.
5) Монотерапия возможна у пациентов с низким риском и 1 ст. АГ (САД < 150 мм рт. ст.) или у очень пожилых > 80 лет или хрупких пациентов.

Все пять классов антигипертензивных средств могут использоваться для ведения пациентов. Для большинства пациентов на первом шаге рационально использовать иАПФ или сартаны совместно с дигидропиридиновым антагонистом кальция или – при наличии задержки жидкости – с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. На втором шаге применяются уже все три эти составляющие: иАПФ/сартан + антагонист кальция + диуретик. Что касается диуретической терапии, то при АГ возможно использование и торасемида при сочетании с ХСН или заболеваниями почек [32–36].

С нашей точки зрения, рационально начинать терапию с иАПФ как в виде монотерапии, так и в составе фиксированных комбинаций. Основываемся мы на том, что при ведении больных с АГ сразу необходимо использовать те классы препаратов и отдельные молекулы, которые доказали свою высокую эффективность, безопасность и приверженность на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума (*рис. 3*). Имеется в виду, что препараты должны быть показаны и при ИБС, и при ХСН.

Учитывая вышесказанное (разрешенное применение и первоочередность назначения), можно предположить, что иАПФ могут быть препаратом выбора для пациентов с АГ. Более того, международные клинические рекомендации при ХСН жестко ограничивают список иАПФ, которые могут быть назначены (*рис. 4*). Это связано с тем, что только 5 иАПФ доказали свою эффективность при лечении пациентов с ХСН: рамиприл, каптоприл, эналаприл, лизиноприл и трандолаприл. В последних Американских рекомендациях по ХСН, опубликованных в 2018 г. [4], отсутствует трандолаприл, впрочем, и на российском рынке его давно не видно.

В последних Американских рекомендациях по ведению пациентов с АГ [6] при сопутствующей почечной недостаточности в первую очередь должны быть назначены иАПФ для замедления прогрессирования хронической болезни почек. В случае если иАПФ не переносятся, тогда можно назначить сартаны.

Как видно из Европейского алгоритма (*рис. 5*), иАПФ также стоят в первой линии назначения у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек.

Рисунок 4. иАПФ, имеющие доказательную базу применения у пациентов с ХСН на основании Европейских рекомендаций по ведению больных с ХСН [3]
Figure 4. ACE inhibitors, which have an evidentiary basis for use in patients with CHF on the basis of European recommendations for the management of patients with CHF [3]

иАПФ	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)
Каптоприл*	6,25 (3 р/день)	50 (3 р/день)
Эналаприл	2,5 (2 р/день)	20 (2 р/день)
Лизиноприл**	2,5–5	20–35
Рамиприл	2,5	10
Трандолаприл*	0,5	4

* – целевые дозы указаны для пациентов после инфаркта миокарда
** – высокие дозы показали снижение заболеваемости и смертности по сравнению с низкими дозами. Оптимальная доза в РКИ не определена

Если мы обратимся к инструкции по медицинскому применению одного из самых распространенных препаратов рамиприла в России – Хартила, то можем почерпнуть наиболее важные данные по препарату. Рамиприл, как и подавляющее большинство иАПФ, является пролекарством, т. е. требуется трансформация рамиприла в печени с образованием активного метаболита рамиприлата для проявления его клинического эффекта. Высокая активность и большая продолжительность действия рамиприла обусловлены длительным периодом полувыведения рамиприлата – 13–17 часов.

Гипотензивный эффект рамиприла развивается примерно через 1–2 часа, достигает максимума в пределах 3–6 часов и продолжается не менее 24 часов. Максимальная суточная доза рамиприла 10 мг. Антигипертензивный эффект не зависит от пола, возраста, массы тела. Препарат преимущественно выводится сбалансированно почками на 60% и печенью на 40%. Поэтому время полувыведения рамиприла увеличивается при ХПН пропорционально снижению клиренса креатинина. Использование препарата возможно при снижении функции почек вплоть до 20 мл/мин х 1,73. Двойной путь выведения позволяет безопасно использовать рамиприл у пациентов не только с известными заболеваниями печени или почек, но и при неизвестном функциональном состоянии. Более того, рамиприл может применяться как утром, так и вечером вне зависимости от приема пищи.

Таблетки можно делить по риске, что может быть удобно при подборе дозы пациентам. Особенно важно это для пациентов с ХСН, когда терапия должна начинаться с дозы 1,25 мг, а таблетки минимально 2,5 мг. Шаг титрации у пациентов с ХСН осуществляется 1 раз в 2 недели. В связи с этим, купив упаковку по 2,5 мг, пациент начинает принимать по ½ таблетки от 2,5 мг (1,25 мг) и через 2 недели по указанию врача под контролем уровня АД, креатинина и калия в крови переходит на 1 таблетку (2,5 мг).

Рамиприл принимается 1 раз в день, но при желании может приниматься 2 раза в день (утром и вечером). Это важно, когда:

1) врач или пациент боятся применять всю дозу 1 раз в день во избежание резкого снижения АД (например, у нормотензивного пациента с ХСН требуется титрация дозы до максимальной переносимой суточной для снижения кардиоваскулярных рисков);
2) суточный профиль АД у пациента с АГ соответствует нон-диперу или найт-пикеру с задержкой жидкости (например, утром пациент принимает фиксированную комбинацию рамиприла с ГХТЗ, а вечером рамиприл с амлодипином);
3) у части пациентов с СД 2 типа фиксируется повышение АД преимущественно в утренние и вечерние часы, а днем – снижение АД вплоть до гипотонии.

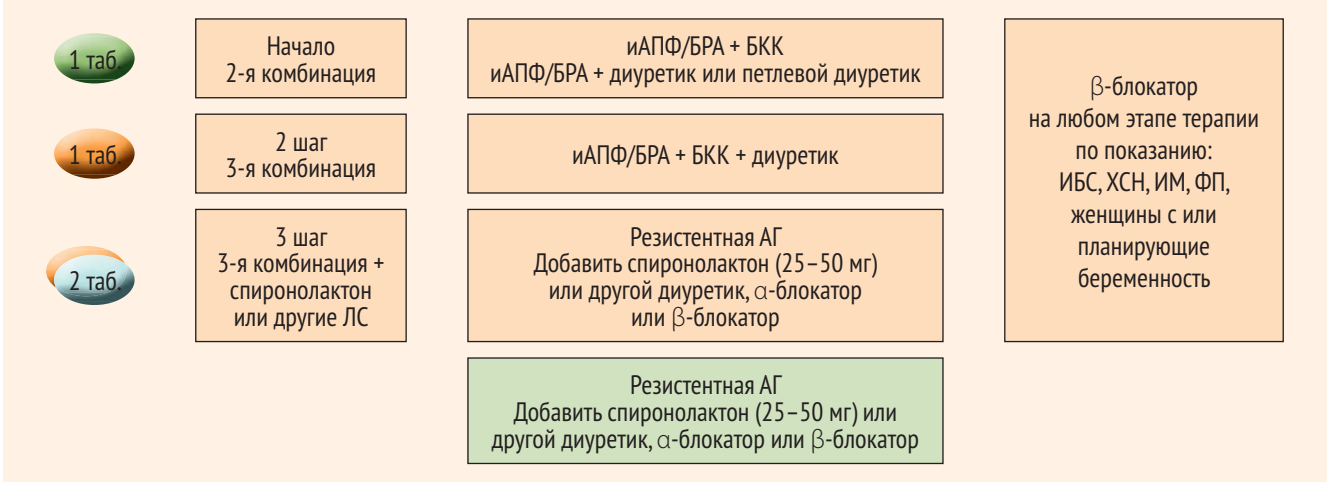
Если взять показания к применению рамиприла, то обращает на себя внимание не только их широта, но и наличие уникальных показаний для класса иАПФ (последние два показания). Набор показаний к применению рамиприла очень актуален в нашу эпоху коморбидных пациентов:

- АГ;
- хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой;
- диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия);
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ишемической болезнью сердца, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

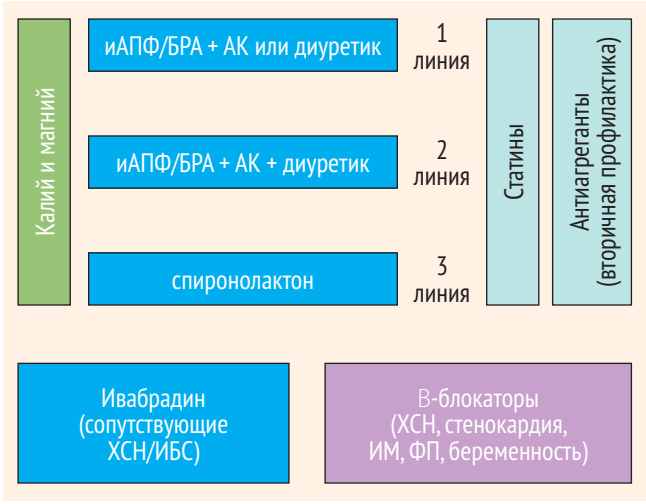
Особенно два последних показания приобретают высокое значение из-за того, что во всем мире, и в России в частности, нарастает количество пациентов с коморбид-

Рисунок 5. Алгоритм терапии больных с АГ и заболеваниями почек на основании Европейских рекомендаций по ведению больных с АГ [1]

Figure 5. Algorithm of treatment of patients with AG and kidney diseases based on European recommendations for the management of patients with AG [1]



● ***Рисунок 6.*** Алгоритм ведения пациентов с АГ (адапт. [1] и дополнено Авериным Е.Е.)
● ***Figure 6.*** Algorithm for management of patients with AG (adapted from [1] and supplemented by Averin E.E.)



ностями, такими как сахарный диабет 2-го типа, а также больных, перенесших кардиохирургические вмешательства [8–31]. Доказанное снижение риска сосудистых катастроф у этих категорий пациентов является значимым аргументов в пользу назначения рамиприла и широкого его использования в повседневной клинической практике. Так, в крупном двойном слепом рандомизированном проспективном исследовании HOPE с участием более чем 9500 больных [41] рамиприл, по сравнению с плацебо у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, статистически снизил риск сердечно-сосудистой смерти на 26%, острого инфаркта миокарда – на 20%, инсульта – на 32%. Полностью связать эти результаты только с антигипертензивным эффектом рамиприла не представляется возможным, т. к. снижение АД было на 3–4 мм рт. ст. для САД и 1–2 мм рт. ст. для ДАД. Можно предположить, что терапия рамиприлом имеет наличие плейотропных, не связанных со снижением АД эффектов препарата. Это подтверждают данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AIRE, в которое было включено 2009 пациентов с ХСН и перенесенным ИМ, получавших рамиприл 5–10 мг/сут. В этом исследовании было достоверное снижение риска летальности от всех причин на 27% у пациентов как с АГ, так и без нее (p = 0,009 и p = 0,041) соответственно [7].

Уместным будет вспомнить о наличии важного отдельного показания у рамиприла – диабетической и недиабетической нефропатии. Это делает обоснованным и правомерным использование рамиприла у этой категории пациентов. Дополнительным аргументом в пользу применения рамиприла является наличие в России таких хорошо известных комбинаций, как Хартил Д и Эгипрес, которые могут быть полезны для большинства пациентов с АГ.

В последние Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ [1] добавились новые факторы риска: курение в прошлом, преждевременная менопауза, психосоциальный стресс, ЧСС более 80 уд/мин и гиперурикемия.

Базовый алгоритм ведения пациента с АГ включает в себя не только антигипертензивную терапию, но и статинотерапию, антиагрегантную терапию при вторичной профилактике и коррекцию электролитных нарушений (*рис. 6*).

Проспективное рандомизированное открытое исследование PRISMA I показало выраженный суточный гипотензивный эффект рамиприла при однократном приеме в суточной дозе 5–10 мг у пациентов с АГ. Снижение АД было эффективно, в т. ч. и в утренние часы, что чрезвычайно важно для профилактики инсультов и инфарктов миокарда (ИМ), часто возникающих именно в это время суток [5].

В крупных контролируемых исследованиях показано, что у пациентов с преддиабетом и с сердечно-сосудистыми заболеваниями прием рамиприла вызывает умеренное снижение содержания глюкозы в крови натощак и концентрации гликозилированного гемоглобина [37, 39]. Кроме того, длительная терапия рамиприлом значительно уменьшает вероятность развития новых случаев СД2. Наблюдение за пациентами, завершившими исследование HOPE в течение 2,5 лет, показало, что профилактический эффект в отношении развития СД не только сохраняется, но и становится более выраженным (снижение риска на 34%) [37, 40, 42].

В сентябре 2017 г. вышел метаанализ, проанализировавший на примере 5 основных классов антигипертензивных средств риск развития новых случаев СД [46]. Было выявлено, что иАПФ и сартаны могут предотвращать развитие новых случаев диабета. Большим достоинством этой работы является то, что составлен рейтинг конкретных молекул по нарастанию риска развития диабета (*рис. 7*). Так, рамиприл занял 4-е место, что показывает его способность снижать риски развития новых случаев диабета.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REIN рамиприл показал нефропротективный эффект на пациентах с недиабетической нефропати-

● ***Рисунок 7.*** Ранжирование антигипертензивных препаратов по росту риска развития новых случаев сахарного диабета от минимального к максимальному
● ***Figure 7.*** Ranking of antihypertensive drugs by increasing the risk of developing new cases of diabetes from minimum to maximum

Препарат	Место	Препарат	Место
Эналаприл	1	Периндоприл	10
ГХТЗ	2	Пропранолол	11
Кандесартан	3	Плацебо	12
Рамиприл	4	Амлодипин	13
Квинаприл	5	Лозартан	14
Телмисартан	6	Хлортолидон	15
Трандалоприл	7	Атенолол	16
Валсартан	8	Верапамил	17
Лизиноприл	9	Бендрофлуазид	18

● ***Рисунок 8.*** Зависимость нефропротективного эффекта рамиприла от дозы и кратности приема
● ***Figure 8.*** Dependence of the nephroprotective effect of ramipril on dose and dosage frequency



ей и суточной протеинурией 3 и более грамма [43]. Рамиприл предотвращал развитие терминальной почечной недостаточности и эффективно сдерживал снижение скорости гломерулярной фильтрации. Нефропротективное действие рамиприла основано на вазодилатирующем эффекте в отношении выносящих артериол клубочков, снижении внутриклубочкового давления, проницаемости стенки капилляров и уменьшении фиброзных изменений.

Знаковым является исследование RamiPROT [47] у пациентов с СКФ более 50 мл/мин и исходной протеинурией от 1 до 3 г/сут, в котором было показано дозозависимое нарастание нефропротективного эффекта рамиприла (*рис. 8*). Интересным является то, что если максимальную суточную дозу в 10 мг разбивали на два приема «утро – вечер», то нефропротективный эффект был выше, чем при однократном приеме той же дозы.

Важным является исследование Hsing S.C. с соавт. [48], в котором приняли участие 136 266 пациентов с АГ (*рис. 9*). За ними наблюдали почти 6 лет. В основе их антигипертензивной терапии лежал рамиприл. Как видно на рисунке, у больных достоверно снизились риски развития терминальной почечной недостаточности, риски смерти и риски госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Крайне интересным представляются данные о влиянии рамиприла на возникновение рецидива изолированной фибрилляции предсердий (ФП) у нормотензивных пациентов без структурной патологии сердца или состояний, ассоциированных с риском развития ФП [44]. В исследование были включены 62 пациента, госпитализированные в отделение интенсивной терапии в связи с впервые возникшим пароксизмом ФП. Синусовый ритм был восстановлен медикаментозно (внутривенное введение пропафенона), и в дальнейшем 50% пациентов был назначен рамиприл 5 мг/сут. В течение трех лет каждые 3 месяца проводилось клиническое обследование пациентов, включая суточное мониторирование электрокардиограммы. Через



Рисунок 9. Влияние эффекта рамиприла на пациентов со значительно сниженной исходной функцией почек
Figure 9. Effect of the ramipril effect on patients with significantly reduced baseline renal function



три года исследования рецидив ФП был зарегистрирован у 3 пациентов из группы рамиприла (n = 31) по сравнению с 10 больными в группе плацебо (n = 31) (p = 0,03). За все время наблюдения ни у кого из пациентов не было зарегистрировано повышения АД или состояния, ассоциированного с высоким риском развития ФП.

Антиатеросклеротический эффект рамиприла доказан в клиническом исследовании SECURE на основании уменьшения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Антиатеросклеротический эффект рамиприла носил дозозависимый характер и был максимальным при приеме препарата в дозе 10 мг/сут [45].

ВЫВОДЫ

1. Рамиприл может служить фундаментом успешной антигипертензивной терапии за счет:
   - однократного приема в день,
   - доказанной клинической эффективности на протяжении всего сердечно-сосудисто-почечного континуума,
   - расширенного списка показаний: АГ, ХСН, постинфарктные пациенты, диабетическая и недиабетическая нефропатия и снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, в т. ч. у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства.
2. Рамиприл может использоваться как один, так и два раза в день в любое время суток вне зависимости от приема пищи.
3. Рамиприл доказал клиническую эффективность на протяжении всего сердечно-сосудисто-почечного континуума, что обеспечило ему вхождение в мировые клинические рекомендации по всем сердечно-сосудистым нозологиям, где показаны иАПФ;
4. Рамиприл способен снижать риски развития новых случаев СД и терминальной почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1; 39(33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991 Apr; 121(4 Pt 1): 1244–63.
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14; 37(27): 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Yancy C.W., Januzzi J.L. Jr., Allen L.A. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J *Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 16; 71(2): 201-230. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.025.
5. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and effi cacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J. Hypertens.* 2006; 24: 193–200.
6. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15; 71(19): e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
7. Spargias K., Ball S., Hall A. The prognostic signifi cance of a history of systemic hypertension in patients randomized to either placebo or Ramipril following acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. Acute Infarction Ramipril Effi cacy. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13, 8: 511–516.
8. Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования БАСТИОН. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016; 4: 40-46. [Averin E.E. Safety of complex therapy of chronic heart failure: results of randomized, cross-examination BASTION. *[Mezhdunarodnyy zhurnal serdca i sosudistyh zabolevaniy] International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2016; 4: 40-46.] (In Russ).
9. Самко А.Н., Першуков И.В., Батыралиев Т.А. [и др.]. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHESOS у больных стабильной или нестабильной стенокардией. *Терапевтический архив.* 2003; 75, 4: 47-51. [Samko A.N., Pershukov I.V., Batyraliev T.A. [et al.]. Immediate and distant outcomes after the implantation of EPHESOS coronary stent in patients with stable or unstable angina. *[Terapevticheskiy arhiv] Therapeutic archive.* 2003; 75, 4: 47-51.] (In Russ).
10. Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Медицинский совет.* 2016; 13: 81-84. [Averin E.E. Thorasemide safety in complex therapy of chronic heart failure: results of randomized cross-examination. *[Medicinskiy sovet] Medical advice.* 2016; 13: 81-84.] (In Russ).
11. Долгушев Д.А., Свистов А.С., Никитин А.Э., Рыжман Н.Н., Сухов В.Ю., Воронин С.В., Алферов П.К., Алферов С.П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения ХСН и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2010; 3, 2: 25-28. [Dolgushev D.A., Svistov A.S., Nikitin A.E., Ryzhman N.N., Sukhov V.Y., Voronin S.V., Alferov P.K., Alferov S.P. The choice of antiischemic therapy taking into account the relationship between the indexes of myocardial perfusion, the dynamics of CHF and angina tension in patients with stable forms of IHD. *[Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya] Cardiology and cardiovascular surgery.* 2010; 3, 2: 25-28.] (In Russ).
12. Аверин Е.Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. *В мире научных открытий.* 2010: 131. [E.E. Averin, Socially Significant Differences in Rehabilitation of Cardiac Surgical Centers. *[V mire nauchnykh otkrytiy] In the world of scientific discoveries.* 2010: 131.] (In Russ).
13. Филиппов В.Ю., Никитин А.Э., Свистов А.С., Белевитин А.Б., Тыренко В.В., Коханский М.Е., Морозов С.Л. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии.* 2002; 28: 29-32. [Filippov V.Y., Nikitin A.E., Svistov A.S., Belevitin A.B., Tyrenko V.V., Kohansky M.E., Morozov S.L. Comparative characteristics of arrhythmic activity in patients with CHD before and after myocardial revascularization. *[Vestnik aritmologii] Annals of Arrhythmology.* 2002; 28: 29-32.] (In Russ).
14. Арутюнян Е.Г., Макиев Р.Г., Никитин А.Э., Рыжман А.С. Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфар-

ктом миокарда после проведенного тромболизиса. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2009; 3 (27): 110-113. [Harutyunyan E.G., Makiev R.G., Nikitin A.E., Ryzhman A.S. Assessment of the functional state of myocardium in patients with acute large-focal myocardial infarction after thrombolysis. *[Vestnik rossiyskoy voenno-medicinskoy akademii] Vestnik of Russian Military Medical Academy.* 2009; 3 (27): 110-113.] (In Russ).
15. Аверин Е.Е. Социальные возможности реабилитации. *В мире научных открытий.* 2010; 3-4: 130. [Averin E.E. Social possibilities of rehabilitation. *[V mire nauchnykh otkrytiy] In the world of scientific discoveries.* 2010; 3-4: 130.] (In Russ).
16. Никитин И.Г., Джиоева О.Н., Орлов Д.О., Резник Е.В., Родоман Г.В. Современные принципы снижения периоперационных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *РМЖ (Кардиология).* 2018; 6 (1): 33-42. [Nikitin I.G., Dzhioeva O.N., Orlov D.O., Reznik E.V., Rodoman G.V. Modern principles of reduction of perioperative complications at extrahearted surgical interventions. [RMJ (Kardiologia)] RMJ (Cardiology). 2018; 6 (1): 33-42.] (In Russ).
17. Кичин В.В., Созыкин А.В., Юрищев А.Ю., Бадиков Э.Ф., Лобода А.А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа стентами с лекарственным покрытием «ЗОТАРОЛИМУС». *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2015; 9, 1: 46-52. [Kichin V.V., Sozykin A.V., Yurishchev A.Yu., Badikov E.F., Loboda A.A. Remote results of stenting of patients with multivascular coronary lesion and concomitant diabetes mellitus type 2 with drug-coated stents «ZOTAROLIMUS». *[Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya.] Diagnostic and interventional radiology.* 2015; 9, 1: 46-52.] (In Russ).
18. Аверин Е.Е., Апухтин А.Ф., Деларю В.В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. *Юристъ – Правоведъ.* 2010; 4: 42-44. [Averin E.E., Apukhtin A.F., Delaru V.V. Rehabilitation of cardiac surgery patients: critical assessment of the social and legal framework. *[Yurist» – Pravoved».] Lawyer - Lawyer.* 2010; 4: 42-44.] (In Russ).
19. Созыкин А.В., Широков Р.О., Меркулов Е.В., Жамгырчиев Ш.Т., Самко А.Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2007; 3: 5. [Sozykin A.V., Shirokov R.O., Merkulov E.V., Zhamgyrchiev S.T., Samko A.N. Prospective register of primary percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction. *[Vestnik rentgenologii i radiologii] Journal of radiology and nuclear medicine.* 2007; 3: 5.] (In Russ).
20. Никитин И.Г., Резник Е.В., Лазарев В.А., Перснова Е.Д., Комиссарова М.С., Саликов А.В. Кардиоренальный синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. VI Евразийский конгресс кардиологов. Тезисы докладов. 2018: 106-107. [Nikitin I.G., Reznik E.V., Lazarev V.A., Persnova E.D., Komissarova M.S., Salikov A.V. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus. VI Eurasian Congress of Cardiologists. Theses of reports. 2018: 106-107.] (In Russ).
21. Меркулов Е.В., Самко А.Н., Ширяев А.А., Левицкий И.В., Созыкин А.В. Многососудистая ангиопластика и коронарное шунтирование: сравнение непосредственных и отдельных результатов. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2005; 7: 69-70. [Merkulov E.V., Samko A.N., Shiryaev A.A., Levitsky I.V., Sozykin A.V. Multivascular angioplasty and coronary bypass surgery: comparison of immediate and individual results. *[Mezhdunarodnyy zhurnal intervencionnoy kardioangiologii] International Journal of Interventional Cardioangiology.* 2005; 7: 69-70.] (In Russ).
22. Аверин Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач.* 2010; 7: 19-22. [Averin E.E. Social and legal aspects of cardiac rehabilitation. *[Vrach] Doctor.* 2010; 7: 19-22.] (In Russ).
23. Самко А.Н., Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А. [и др.]. Эффективность и безопасность использования коронарного стента TAIS: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. *Терапевтический архив.* 2003; 75, 8: 12-17. [Samko A.N., Belenkov Y.N., Batyraliev T.A. [et al.]. Efficiency and safety of the use of coronary stent TAIS: results of a 9-month multicenter study. *[Terapevticheskiy arhiv] Therapeutic archive.* 2003; 75, 8: 12-17.] (In Russ).
24. Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2015; 803: 637-649.
25. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н., Левицкий И.В., Созыкин А.В., Лопухова В.В., Булкина О.С. Отдаленные клинические результаты стентирования: сравнение голометаллических стентов и стента САЙФЕР. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2008; 14: 21-21а. [Buza V.V., Karpov Yu.A., Samko A.N., Levitsky I.V., Sozykin A.V., Lopukhova V.V., Bulkina O.S. Long-term clinical results of stenting: comparison of naked metal stents and SIFER stent. *[Mezhdunarodnyy zhurnal intervencionnoy kardioangiologii] International Journal of Interventional Cardioangiology.* 2008; 14: 21-21a.] (In Russ).
26. Никитин И.Г., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадащова Э.Ф., Анисимова А.В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017; 117, 2, 3: 3-10. [Nikitin I.G., Melekhov A.V., Gendlin G.E., Alekseeva E.M., Dadashchova E.F., Anisimova A.V. Frequency of cerebral blood circulation disorders in patients with various forms of atrial fibrillation. *[Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova] Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2017; 117, 2, 3: 3-10.] (In Russ).
27. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал сердечная недостаточность.* 2014; 15, 4 (85): 224-231. [Averin E.E. Experience of taurine application at the stage of rehabilitation of patients after cardio-surgical interventions. *[Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'] Journal Heart Failure.* 2014; 15, 4 (85): 224-231.] (In Russ).
28. Созыкин А.В., Самко А.Н., Широков Р.О., Меркулов Е.В., Жамгырчиев Ш.Т., Руда М.Я. Возможности чрескожных коронарных вмешательств, облегченных фармакологической реперфузией у больных острым инфарктом миокарда. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2007; 1, 4: 39-50. [Sozykin A.V., Samko A.N., Shirokov R.O., Merkulov E.V., Zhamgyrchiev Sh.T., Ruda M.Ya. Possibilities of percutaneous coronary interventions facilitated by pharmacological reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *[Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya] Diagnostic and interventional radiology.* 2007; 1, 4: 39-50.] (In Russ).
29. Свистов А.С., Филиппов А.Е., Никифоров В.С., Никитин А.Э. Ишемическая болезнь сердца: диагностика и лечение жизнеспособного миокарда. СПб., 2004. [Svistov A.S., Filippov A.E., Nikiforov V.S., Nikitin A.E. Ischemic heart disease: diagnostics and treatment of viable myocardium. St. Petersburg, 2004.] (In Russ).
30. Никитин И.Г., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Алексеева Е.М., Заиграев И.А. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. *Терапия.* 2017; 2(12), 3: 3-14. [Nikitin I.G., Melekhov A.V., Gendlin G.E., Dadashova E.F., Alekseeva E.M., Zaigrayev I.A. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: treatment correction. *[Terapiya] Therapy.* 2017; 2(12), 3: 3-14.] (In Russ).
31. Аверин Е.Е., Лопатин Ю.М., Деларю В.В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечная недостаточность.* 2012; 13, 1: 40-45. [Averin E.E., Lopatin Yu.M., Delaru V.V. Rehabilitation of cardiac surgery patients in Russia: medical, social, psychological and legal aspects. *[Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'] Journal Heart Failure.* 2012; 13, 1: 40-45.] (In Russ).
32. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии.* 2013; 10, 1: 62-65. [Kompaniyets O.G., Averin E.E. Priorities for selecting diuretics in the treatment of hypertension: evidence-based medicine, recommendation documents and real clinical practice. *[Sistemnye gipertenzii] Systemic hypertension.* 2013; 10, 1: 62-65.] (In Russ).
33. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum.* 2013; 15, 10: 18-23. [Baryshnikova G.A., Averin E.E. Aldosteron with arterial hypertension: new therapeutic possibilities. *Consilium Medicum.* 2013; 15, 10: 18-23.] (In Russ).
34. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечная недостаточность.* 2012; 13, 3: 158-161. [Averin E.E. Influence of thorasemide on left ventricular myocardial hypertrophy. *[Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'] Journal Heart Failure.* 2012; 13, 3: 158-161.] (In Russ).
35. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. *Эффективная фармакотерапия.* 2013, 33: 24-32. [Baryshnikova G.A., Averin E.E. Application of diuretics in arterial hypertension: advantages of thorasemide. *[Effektivnaya farmakoterapiya.] Effective pharmacotherapy.* 2013, 33: 24-32.] (In Russ).
36. Никитин И.Г., Алиева А.М., Стародубова А.В., Гогова Л.М., Громова О.И., Байкова И.Е., Ахмедова М.Ф., Кисляков В.А., Лукьянчук А.Е., Ковтюх И.Е. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело.* 2016, 3: 78-84. [Nikitin I.G., Alieva A.M., Starodubova A.V., Gogova L.M., Gromova O.I., Baikova I.E., Akhmedova M.F., Kislyakov V.A., Lukyanchuk A.E., Kovtyukh I.E. Diagnostic and prognostic significance of sodium-uretic peptides in cardiac patients. *[Lechebnoe delo] Medical care.* 2016, 3: 78-84.] (In Russ).
37. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO–HOPE substudy. *Lancet.* 2000; 355, 9200: 253–259.
38. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H. et al. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on theincidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355, 15: 1551–1562.
39. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). J. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000, 1: 18–20.
40. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B. et al. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001; 286, 15: 882–1885.
41. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145-153.
42. Bosch J., Lonn E., Poque J. et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation.* 2005; 112, 9: 1339–1346.
43. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet.* 1998; 352: 1252–1256.
44. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of Recurrent Lone Atrial Fibrillation by the Angiotensin-II Converting Enzyme InhibitorRamipril in Normotensive Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 24–29.
45. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. the SECURE Study Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001; 103: 919–925.
46. Yang Y., Xu H. Comparing six antihypertensive medication classes for preventing new-onset diabetes mellitus among hypertensive patients: a network meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017 Sep; 21(9): 1742-1750. doi: 10.1111/jcmm.13096.
47. Cianfrone P., Simeoni M., Comi N. et al. How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamiPROT-a prospective cohort study. *J Nephrol.* 2017 Feb; 30(1): 95-102. doi: 10.1007/s40620-015-0256-3.
48. Hsing S.C., Lu K.C., Sun C.A., Chien W.C., Chung C.H., Kao S.Y. The Association of Losartan and Ramipril Therapy With Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Chinese Nation-Wide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec; 94(48): e1999. doi: 10.1097/MD.0000000000001999.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-42-49

Возможности никорандила в коррекции коронарной недостаточности

У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Ж.М. СИЗОВА, В.Л. ЗАХАРОВА, Н.В. КОЗЛОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., профессор, завкафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 176-04-13; e-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Захарова Валерия Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: zkvaleria@mail.ru

Козлова Надежда Владимировна — аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа (СД2) сегодня представляют колоссальную проблему мирового здравоохранения, поскольку они являются основной причиной летальных исходов у больных диабетом. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди всех сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции. Решение вопроса оптимального выбора эффективной, безопасной и патогенетически обоснованной антиангинальной и антиишемической терапии является чрезвычайно актуальным. Цель исследования состояла в сравнительной оценке возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва у больных стабильной стенокардией напряжения и СД2 традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом. В исследование были включены 54 больных со стабильной стенокардией 2–3-го функциональных классов (ФК) и СД2. Анализировалась динамика частоты приступов стенокардии, среднего ФК стенокардии, толерантности к физической нагрузке, вазорегулирующая функция эндотелия под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом (ИСДН) и изосорбида-5-мононитратом (И5МН). У больных ИБС и СД2 препаратом выбора при долгосрочной терапии является никорандил, обладающий большей антиангинальной и антиишемической эффективностью в сравнении с традиционными нитропрепаратами. Никорандил эффективно корригирует дисфункцию эндотелия, не вызывая развития толерантности и не снижая своей эффективности при одновременном приеме сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: *эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, антиангинальная терапия, никорандил, изосорбида динитрат, изосорбида-5 мононитрат*

Для цитирования: Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В. Возможности никорандила в коррекции коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2018; 21: 42-49. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-42-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of nicorandil for coronary insufficiency correction

IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Zhanna M. SIZOVA, Valeriya L. ZAKHAROVA, Nadezhda V. KOZLOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University): 6, Bldg 1, B.Pirogovskaya Str., Moscow, Russia, 119991

Author credentials:

Sizova Zhanna Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (499) 176-04-13; e-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Zakharova Valeriya Leonidovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Assistant Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (499) 248-77-77; e-mail: zkvaleria@mail.ru

Kozlova Nadezhda Vladimirovna – postgraduate student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (499) 248-77-77

ABSTRACT

Cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are now a global health problem, due to their main cause of mortality of these patients. Ischemic heart disease (IHD) among all cardiovascular diseases occupies a leading position. The purpose of the study was comparative assessment of possibilities of coronary reserve correction in patients with stable angina and T2DM by nitrates and activator of potassium channels by nicorandil. The study included 54 patients with stable angina of 2-3 functional classes (FC) and T2DM. The dynamics of frequency of angina attacks, mean FC of angina pectoris, exercise tolerance, vasoregulatory function of endothelium under the influence of therapy with nicorandil, isosorbide dinitrate (ISDN) and isosorbide-5-Mononitrate (I5MN) were analyzed. In patients with IHD and T2DM drug of choice for long-term treatment is nicorandil with greater antianginal and anti-ischemic efficacy compared with traditional nitrates. Nicorandil effectively corrects endothelial dysfunction, without causing the development of tolerance and without reducing its effectiveness while taking hypoglycemic therapy.

Keywords: *endothelial dysfunction, ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, antianginal therapy, nicorandil, isosorbide dinitrate, isosorbide-5 Mononitrate*

For citing: Sizova Z.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V. Possibilities of nicorandil for coronary insufficiency correction in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus type 2. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 42-49. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-42-49.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения являются основной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости, инвалидизации и смертности, в т. ч. и у больных СД2. Именно кардиоваскулярные осложнения сегодня рассматриваются в качестве ведущей причины смертности больных СД2. Пристальное внимание к коморбидным больным с кардиоваскулярной патологией и диабетом обусловлено чрезвычайной распространенностью СД.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, численность пациентов с СД в течение последнего десятилетия повсеместно увеличилась более чем в два раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек [1]. В Российской Федерации, согласно данным федерального регистра, к началу 2017 г. на диспансерном учете состояло 4,35 млн человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) – СД 2-го типа (СД2), 6% (255 тыс.) – СД 1-го типа и 2% (75 тыс.) – другие типы СД. Результаты российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что реально диагностируется лишь 50% всех случаев СД2. Таким образом, истинное число больных СД в РФ не менее 8–9 млн человек (около 6% населения) [1].

Традиционная антиангинальная терапия включает использование нитропрепаратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, объективно влияющих на качество жизни больных ИБС. Однако влияние на продолжительность жизни больных доказано только у блокаторов бета-адренорецепторов и верапамила, к применению которых имеется целый ряд противопоказаний. Нитраты традиционно используются для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии. Однако они нередко вызывают побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются головная боль и развитие толерантности к ним. Это диктует необходимость дальнейшего совершенствования антиангинальной терапии. В связи с этим значительный интерес представляет изучение антиангинальной эффективности модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил.

На сегодняшний день накоплен значительный опыт его использования у больных со стабильным течением ИБС [2–5], однако исследований по оценке сравнительной эффективности никорандила и нитропрепаратов у больных ИБС в сочетании с СД2 не проводилось.

Цель исследования: сравнительная оценка возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва у больных стабильной стенокардией напряжения и СД2 традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 54 больных ИБС (24 мужчины (44,4%) и 30 женщин (55,6%); средний возраст 63,5 ± 9,8 лет) со стабильной стенокардией напряжения 2–3-го ФК (средний ФК стенокардии – 2,44 ± 0,24). В анамнезе 19 больных (35,2%) имели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), причем у 6 из них (31,6%) в анамнезе имелось 2 перенесенных ИМ. Высокая частота повторных ИМ, зарегистрированная в нашем исследовании, подтверждается результатами других исследований, в которых установлено, что наличие диабета ассоциировано с риском развития повторных ИМ [6]. После перенесенного ИМ до 55% больных СД2 переносят фатальные осложнения в ближайшие 5 лет, в то время как у больных без СД они наступают в 30% случаях, а повторный ИМ развивается у больных СД2 на 60% чаще, чем у больных, не имеющих СД2 [7].

● ***Таблица 1.*** Характеристика больных ИБС и СД2, включенных в исследование

● ***Table 1.*** Characteristics of patients with IHD and diabetes mellitus included in the study

Показатель	Группа никорандила (n = 18)	Группа ИСДН (n = 18)	Группа И5МН (n = 18)
Количество больных, абс. (%): мужчины женщины	 8 (44,4) 10 (55,6)	 7 (38,9) 11 (61,1)	 9 (50,0) 9 (50,0)
Средний возраст, лет	63,8 ± 8,4	63,6 ± 10,5	63,3 ± 8,3
ИМТ, кг/м^2	32,5 ± 4.2	32,6 ± 3,8	32,5 ± 3,9
Длительность СД2, мес.	128,7 ± 29,9	122,9 ± 27,6	125,3 ± 27,9
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	6,8 ± 1,0	6,9 ± 0,8	6,9 ± 1,1
Гликозилированный гемоглобин, %	7,1 ± 0,9	7,1 ± 0,8	7,0 ± 0,9
ФК стенокардии, абс. (%): 2-й ФК 3-й ФК	 9 (50,0) 9 (50,0)	 11 (61,1) 7 (38,9)	 10 (55,6) 8 (44,4)
Средний ФК стенокардии	2,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2
Количество больных с ИМ в анамнезе, абс. (%) 1 ИМ в анамнезе 2 ИМ в анамнезе	6 (33,3) 4 (66,7) 2 (33,3)	6 (33,3) 4 (66,7) 2 (33,3)	7 (38,9) 5 (71,4) 2 (28,6)
Артериальная гипертония, абс. (%) 1-я степень 2-я степень	17 (94,4) 7 (41,2) 10 (58,8)	16 (88,9) 6 (37,5) 10 (62,5)	17 (94,4) 6 (35,3) 11 (64,7)

Средняя длительность СД2 составила 125,7 ± 28,3 мес.; средний уровень гликозилированного гемоглобина – 7,1 ± 0,5%. Сопутствующая артериальная гипертония (АГ) диагностирована у 50 больных (92,6%).

Все пациенты до включения в исследование получали назначенную им ранее традиционную терапию ИБС (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, статины и др.), кроме нитропрепаратов или никорандила. Однако на фоне проводимого лечения пациенты нуждались в дополнительной антиангинальной и антиишемической терапии. В качестве антиангинального и антиишемического средства больным назначался либо активатор калиевых каналов никорандил, либо традиционные нитропрепараты – ИСДН или И5МН, в зависимости от той группы, в которую пациент был распределен. Длительность лечения составила 24 нед.

Для анализа влияния никорандила, ИСДН и И5МН на коронарный резерв и функцию эндотелия использовались методы оценки динамики клинических проявлений заболевания, результатов пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН), а также вазорегулирующей функции эндотелия по результатам допплерометрии плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НГ).

Статистический анализ проводился при помощи параметрических и непараметрических методов для показателей с негауссовским распределением показателей с использованием корреляционного анализа по Спирману, критерия Уилкоксона для парных сравнений, медианного теста (с использованием $\chi 2$) для множественных независимых групп, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ корреляции переменных производился по методу Спирмена (r); связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы – при r от 0,3 до 0,7, слабая – при $r < 0,03$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, включенные в исследование, произвольным образом были распределены в 3 группы: 1-я группа – 18 пациентов принимали дополнительно к патогенетической терапии никорандил; 2-я группа – 18 пациентов – ИСДН; 3-я группа – 18 пациентов – И5МН.

Группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клинико-анамнестическим показателям, а также по характеру проводимой базисной терапии ИБС и СД2. Характеристика больных указанных групп представлена в *таблице 1*.

Среднее количество приступов стенокардии в неделю в трех группах до начала лечения и в течение всего периода лечения исследуемыми препаратами представлено в *таблице 2*.

● ***Таблица 2.*** Динамика количества приступов стенокардии в неделю у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

● ***Table 2.*** Dynamics of the number of angina attacks per week in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandil, ISDN and I5MN

Группы	Количество приступов стенокардии в неделю			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p(S0-S12)	p(S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 нед. (S12)	Через 24 нед. (S24)				
1-я группа	3,9 ± 0,92	1,9 ± 0.43	0,7 ± 0,3	-51,3	-82,1	p<0,05	p<0,05
2-я группа	3,7 ± 0,96	1,5 ± 0,46	1,6 ± 0,31	-59,5	-56,8	p<0,05	p<0,05
3-я группа	3,8 ± 0,89	1,6 ± 0,44	1,5 ± 0,33	-57,8	-60,5	p<0,05	p<0,05

Примечание. S0-S12 – изменение показателя количества приступов стенокардии через 12 нед. лечения; S0-S24 – изменение показателя количества приступов стенокардии через 24 нед. лечения; p (S0-S12) – достоверность изменения количества приступов на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 нед.; p (S0-S24) – достоверность изменения количества приступов на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 нед.

Таблица 3. Динамика среднего ФК стенокардии у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН
Table 3. Dynamics of mean FC angina in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandil, ISDN and I5MN

Группы	Средний ФК стенокардии			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p (S0-S12)	p (S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 нед. (S12)	Через 24 нед. (S24)				
1-я группа	2,5 ± 0,1	1,5 ± 0,4	1,1 ± 0,2	-40,0	-56,0	p<0,05	p<0,001
2-я группа	2,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	-47,6	-42,9	p<0,05	p<0,05
3-я группа	2,3 ± 0,2	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,2	-43,4	-47,8	p<0,05	p<0,05

Примечание. S0-S12 – изменение показателя среднего ФК стенокардии у пациентов через 12 нед. лечения; S0-S24 – изменение показателя среднего ФК стенокардии у пациентов через 24 нед. лечения; p (S0-S12) – достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 нед.; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии у пациентов на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 нед.

Влияние терапии никорандилом, ИСДН и И5МН на ФК стенокардии у больных ИБС и СД2 представлено в *таблице 3*.

Через 12 нед. лечения наибольшую эффективность продемонстрировал ИСДН в части влияния как на среднюю частоту приступов стенокардии в неделю (-59,5%, p<0,05), так и на средний ФК стенокардии (-47,6%, p<0,05). В группах ИСМН и никорандила (в указанной последовательности по убыванию) снижение количества приступов стенокардии (-57,8 и -51,3%, p<0,05 в обоих случаях) и уменьшение среднего ФК стенокардии (-43,4 и -40,0%, p<0,05 в обоих случаях) было менее выраженным.

Однако через 24 нед. лечения наибольшая эффективность была выявлена у никорандила: уменьшение среднего количества приступов стенокардии в неделю на 82,1% (p<0,05) и снижение среднего ФК стенокардии на 56,0% (p<0,05). В группе И5МН эффективность практически не изменилась с небольшой тенденцией к увеличению: среднее количество приступов стенокардии уменьшилось на -60,5% (p<0,05), а средний ФК стенокардии – на 47,8% (p<0,05) по сравнению с показателями до лечения. Антиангинальная эффективность ИСДН при длительной терапии до 24 нед. снизилась, поскольку среднее количество приступов стенокардии снизилось на 56,8% (p<0,05), а средний ФК стенокардии – на 42,9% (p<0,05).

Таким образом, у больных ИБС и СД2 никорандил продемонстрировал наибольшую антиангинальную эффективность по влиянию на среднее количество приступов стенокардии в неделю и средний ФК стенокардии при длительной терапии до 24 нед. Из традиционных нитропрепаратов преимущество имеет И5МН, не снижающий своей эффективности к 24-й нед. лечения, в сравнении с ИСДН, который, оказывая максимальное антиангинальное действие к 12-й нед. лечения, снижал свою эффективность к 24-й нед.

Антиангинальную и антиишемическую эффективность никорандила, ИСДН и И5МН оценивали также по динамике толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрического теста (ВЭМ-теста). Проведение ПДФН является неотъемлемым компонентом диагностики ИБС, в т. ч. и у пациентов с СД. Кроме того, тест позволяет дать оценку индивидуальной толерантности к физической нагрузке, эффективности лечебных мероприятий (антиангинальных и антиишемических препаратов), а также определить прогноз [1, 5].

Таблица 4. Результаты выполнения ПДФН больными ИБС и СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН
Table 4. Results of EST in patients with IHD and diabetes mellitus before treatment with nicorandyl, ISDN and I5MN

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Время нагрузки, с	279,5 ± 42,7	281,3 ± 45,6	277,5 ± 44,4
Общий объем выполненной работы, Вт х мин	179,4 ± 48,3	183,4 ± 47,7	178,8 ± 49,7
Суммарная величина смещения сегмента ST, мм	1,54 ± 0,43	1,56 ± 0,45	1,56 ± 0,48
Время до развития приступа стенокардии или до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, с	222,8 ± 26,7	224,2 ± 27,1	222,5 ± 27,5
Время восстановления ЭКГ до исходной, с	226,8 ± 61,3	227,1 ± 67,2	226,2 ± 64,8

Результаты выполнения ВЭМ-теста больными ИБС и СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН были сопоставимы и представлены в *таблице 4*. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности сравниваемых препаратов проводилась по изменению времени до начала приступа или депрессии сегмента ST через 12 и 24 нед. лечения.

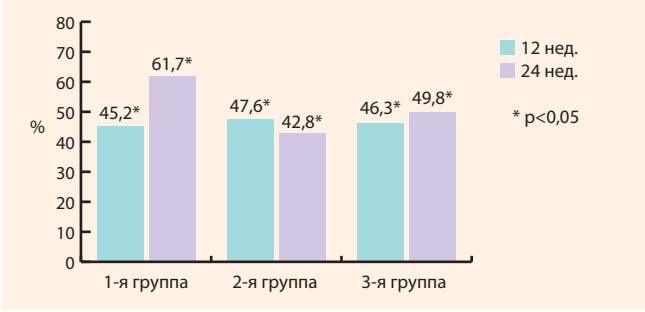
По результатам выполнения ВЭМ-теста продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии или изменения на ЭКГ в группе никорандила через 12 и 24 нед. лечения достоверно возросла на 45,2% (p<0,05) и 61,7% (p<0,05) (*рис. 1*).

В группе ИСДН через 12 нед. лечения продолжительность нагрузки увеличилась на 47,6% (p<0,05), но через 24 нед. прирост данного показателя составил 42,8% (p<0,05), что хуже показателей через 12 нед. В группе И5МН продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST или приступа стенокардии достоверно возросла на 46,3 и 49,8% (p<0,05 в обоих случаях) через 12 и 24 нед. лечения.

Отдельно был проанализирован такой показатель, как прирост продолжительности нагрузки на 120 с и более,

Рисунок 1. Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

Figure 1. Dynamics of the mean duration of the load before the onset of angina attack or ST segment depression in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandyl, ISDN and I5MN treatment



который свидетельствует о высокой эффективности антиангинальной терапии. Через 12 нед. лечения указанный прирост нагрузки выявлен у 8 (44,4%), 11 (61,1%) и 9 (50%) больных в группах никорандила, ИСДН и ИСМН (*рис. 2*). Через 24 нед. лечения высокая антиангинальная эффективность выявлена у 15 больных (83,3%) в 1-й группе, у 11 больных (61,1%) – во 2-й группе и у 10 пациентов (55,6%) – в 3-й.

Таким образом, по данным ВЭМ-теста наибольшая антиангинальная и антиишемическая эффективность выявлена у никорандила, который продемонстрировал прогрессивное увеличение толерантности к физической нагрузке от 12-й к 24-й нед. лечения. В противоположность никорандилу, ИСДН снижал свою эффективность от 12-й к 24-й нед. лечения. Прирост толерантности к физической нагрузке при лечении И5МН от 12-й к 24-й нед. лечения был несущественным, но и снижения эффективности, как в группе ИСДН, не наблюдалось.

Современные представления о патогенезе ИБС предполагают ведущую роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в ее развитии [8, 9]. Особое внимание было уделено оценке эндотелиальной функции у больных ИБС согласно результатам допплерометрического исследования плечевой артерии в покое, а также в условиях пробы с РГ и НГ. До начала лечения исследуемыми препаратами значительное число пациентов имели признаки ЭД, выражавшейся в приросте диаметра плечевой артерии (ДПА) при проведении пробы с РГ менее 10%: 83,3% больных в группах никорандила и ИСДН и 88,9% больных в группе И5МН.

Развитие ЭД у больных с диабетом, по мнению большинства исследователей, связано именно с хронической гипергликемией. Инициирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [10, 11]. В последующем именно оксидативный стресс способствует развитию «активированного эндотелия» с повышением его адгезивной и провоспалительной активности [12].

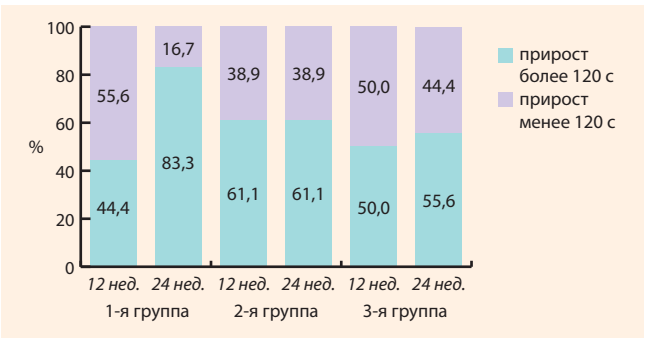
Однако одной только гипергликемией невозможно объяснить развитие ЭД у больных СД2. Наличие у больного ИБС и СД многократно увеличивает риск осложнений. Дисфункция эндотелия является общим звеном патогенеза и ИБС, и сосудистых осложнений СД2. По данным корреляционного анализа, у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения 2–3-го ФК выявлена достоверная обратная связь прироста ДПА с ФК стенокардии и анамнестической длительностью заболевания ($r = -0,56$ и $r = -0,49$; $p<0,05$ в обоих случаях). Сопоставление результатов допплерометрии плечевой артерии с анамнезом и клинической картиной заболевания показало, что существует обратная связь между этими показателями, т. е. чем длительней «ишемический» анамнез и тяжесть стенокардии, тем меньше прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии. И соответственно, чем значительней дисфункция эндотелия, тем выше ФК стенокардии.

Через 12 нед. лечения наибольший прирост ДПА выявлен в группах больных, принимавших нитропрепараты (9,56 ± 0,33% и 9,7 ± 0,37% в группах ИСДН и И5МН, $p<0,05$ в обоих случаях) (*табл. 5*). В группе никорандила прирост ДПА был наименьшим – 7,52 ± 1,20% ($p<0,05$).

При повторном проведении допплерометрии плечевой артерии через 24 нед. лечения отмечен существенный прирост эффективности коррекции ЭД в группе никорандила: средний прирост ДПА в фазу РГ составил 10,45 ± 2,10% ($p<0,05$), а прирост ДПА менее 10%, т. е. дисфункция эндотелия, выявлен у 61,1% больных. В группе И5МН прирост ДПА был меньше, чем в группе никорандила, и составил 10,0 ± 0,35% ($p<0,05$). Количество больных с ЭД в этой группе через 24 нед. составило 77,8%, что меньше, чем исходный показатель, но больше, чем в группе никорандила через аналогичный период лечения. Лечение ИСДН через 24 нед. привело к ухудшению влияния на функцию эндотелия по

Рисунок 2. Динамика прироста продолжительности нагрузки 120 с и более у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН по данным ВЭМ-теста

Figure 2. Dynamics of load duration increase 120 s and more in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandyl, ISDN and I5MN treatment according to VEM test data



● ***Таблица 5.*** Допплерометрические показатели плечевой артерии у больных ИБС и СД2 в пробе с РГ и НГ после 12 и 24 нед. лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

● ***Table 5.*** Dopplerometric parameters of the shoulder artery in patients with IHD and diabetes mellitus in the sample with RH and NG after 12 and 24 weeks of treatment with nicorandil, ISDN and I5MN

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	12 нед.	24 нед.	12 нед.	24 нед.	12 нед.	24 нед.
ДПА исх., мм	4,0 ± 0,35	4,02 ± 1,2	3,87 ± 0,37	3,83 ± 0,52	3,91 ± 0,34	3,9 ± 0,38
Д окл., мм	3,3 ± 0,50	3,35 ± 0,70	3,26 ± 0,34	3,23 ± 0,28	3,36 ± 0,34	3,34 ± 0,28
DД окл., %	-14,95 ± 4,50	-15,01 ± 3,3	-15,7 ± 3,62	-15,7 ± 3,22	-14,07 ± 4,3	-14,36 ± 3,7
ДРГ, мм	4,3 ± 0,60	4,4 ± 1,20	4,24 ± 0,32	4,18 ± 0,50	4,29 ± 0,50	4,29 ± 0,48
DДРГ, %	7,52 ± 1,20	10,45 ± 2,10	9,56 ± 0,33	9,13 ± 0,31	9,7 ± 0,37	10,0 ± 0,35
ДНГ, мм	4,60 ± 0,70	4,67 ± 1,30	4,32 ± 0,76	4,21 ± 0,51	4,41 ± 0,68	4,39 ± 0,49
DДНГ, %	15,0 ± 1,40	16,1 ± 3,00	11,62 ± 1,25	9,92 ± 2,15	12,91 ± 2,05	12,53 ± 1,98

Примечание. Д исх. – диаметр плечевой артерии (ДПА) в покое, мм; ДРГ – диаметр ДПА в фазу реактивной гиперемии (РГ), мм; DДРГ – прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии, %; ДНГ – ДПА после приема НГ, мм; DДНГ – прирост ДПА после приема НГ, %; Д окл. – ДПА в фазу окклюзии, мм; DД окл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии артерии у пациентов с ИБС.

сравнению с результатами на 12-й нед.: прирост ДПА был меньше, чем на 12-й нед., и составил 9,13 ± 0,31% ($p<0,05$). Количество больных с приростом ДПА менее 10% было одинаковым и через 12, и через 24 нед. лечения и составило 77,8%.

Таким образом, только терапия никорандилом демонстрирует прогрессивную коррекцию ЭД по результатам оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении длительной терапии у больных ИБС и СД2. Улучшение показателей функции эндотелия под влиянием терапии никорандилом соотносится с результатами сравнительной оценки антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила, ИСДН и И5МН в отношении стенокардического синдрома и динамики толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ-теста.

Возможности коррекции функции эндотелия никорандилом, ИСДН и И5МН также оценивались и по влиянию на независимую от эндотелия вазодилатацию (НЭВД) по данным допплерометрии плечевой артерии в пробе с НГ. Лечение ИСДН и И5МН приводило к снижению влияния НГ на НЭВД. Так, через 12 нед. лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН составил 11,62 ± 1,25% ($p<0,05$), а в группе ИСМН – 12,91 ± 2,05% ($p<0,05$). Через 24 нед. лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН и ИСМН снизился и составил 9,92 ± 2,15 и 12,53 ± 1,98% соответственно. Снижение эффективности нитропрепаратов в коррекции ЭД в данном случае объясняется снижением чувствительности эндотелиальных клеток к внешнему стимулятору, которым являлся оксид азота в нитропрепаратах. Никорандил, не являясь в чистом виде донатором оксида азота, а действуя опосредованно, через АТФ-зависимые К+-каналы, лишен возможности вызвать привыкание к своему вазодилатирующему действию. Указанная особенность нашла подтверждение и в результатах пробы с НГ по оценке НЭВД. Таким образом, выявлено значительное преимущество никорандила перед традиционными нитропрепаратами во влиянии как на ЭЗВД, так и на НЭВД у больных ИБС со стабильной стенокардией и СД2.

● ***Таблица 6.*** Гипогликемическая терапия, получаемая больными ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа, включенными в исследование

● ***Table 6.*** Hypoglycemic therapy for patients with coronary heart disease and diabetes mellitus included in the study

Показатель	Группа никорандила (n = 18)	Группа ИСДН (n = 18)	Группа И5МН (n = 18)
Бигуаниды	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)
Препараты сульфонилмочевины неселективные селективные	18 (100,0) 9 (50,0) 9 (50,0)	14 (77,8) 8 (57,1) 6 (42,9)	13 (72,2) 7(53,8) 6 (33,3)
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)	2 (11,1)	3 (16,7)	2 (11,1)
Ингибиторы Na-глюкозного котранспортера 2-го типа	1 (5,6)	2 (11,1)	1 (5,6)
Агонисты рецепторов к глюкагоноподобному пептиду (аГПП-1)	-	-	1 (5,6)

Особого внимания в нашем исследовании заслуживал анализ сахароснижающей терапии, получаемой больными ИБС и СД2 из-за потенциального взаимодействия лекарственных средств.

Среди больных ИБС и СД2, включенных в исследование, не было пациентов, получавших инсулин. Пациенты находились на комбинированной сахароснижающей терапии (*табл. 6*).

В настоящее время в качестве стартовой терапии СД2 при отсутствии специфических противопоказаний реко-

мендован метформин. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS в группе лечения метформином было продемонстрировано благоприятное влияние терапии на сердечно-сосудистые исходы, отмечено снижение риска ИМ на 39% (p = 0,01) и общей смертности на 36% (p = 0,01) [13].

Вместе с тем даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиваться целевого уровня HbA1c. В этом случае терапию осуществляют комбинацией двух и даже трех сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы патогенеза СД2. Несомненно, наиболее частой комбинацией в лечении СД2 является сочетание метформина и ПСМ [14]. При этом ПСМ, содержащие бензамидную группировку, кроме β-клеток, могут также связываться с АТФ-зависимыми K+-каналами клеток сердечно-сосудистой системы, что приводит к их закрытию и ингибированию кардиопротективных механизмов ишемического прекондиционирования, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [15, 16]. Никорандил, являясь активатором АТФ-зависимых K+-каналов, потенциально может утрачивать свою эффективность при одновременном назначении с ПСМ.

Механизм действия ПСМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами (SUR1) АТФ-зависимых K+-каналов на поверхности β-клеток. Далее происходит закрытие этих каналов и деполяризация мембраны. Открытие вслед за этим кальциевых каналов обеспечивает поступление кальция внутрь β-клетки и стимуляцию секреции инсулина путем экзоцитоза из секреторных гранул. Похожие рецепторы имеются и в других тканях, в частности в клетках миокарда, некоторых нейронах мозга. В мышце сердца АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в процессе ишемического прекондиционирования и вазодилатации, т. е. подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии. Это эндогенный защитный механизм, повышающий устойчивость клеток миокарда к повторным эпизодам ишемического повреждения [17].

Существуют данные о том, что более «старые» ПСМ (глибенкламид, глипизид и толбутамид) нарушают ишемическое прекондиционирование. Однако специально проведенные исследования на искусственных саркоплазматических K-АТФ-каналах показали, что ПСМ обладают высоким сродством к панкреатическим рецепторам сульфонилмочевины (SUR1) и меньшим сродством (неселективные ПСМ) или не обладают сродством вообще (селективные ПСМ) к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B [18]. Несмотря на способность некоторых ПСМ связываться с АТФ-зависимыми K+-каналами кардиомиоцитов, они не угнетают защитный процесс ишемического прекондиционирования, инициированный никорандилом, вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, а не митохондриальных K+-каналов кардиомиоцитов, на которые воздействует никорандил [19].

Суммируя полученные данные об антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила, ИСДН и И5МН у больных ИБС с СД2, можно констатировать наибольшую эффективность никорандила в сравнении с традиционными нитропрепаратами. Интереса заслуживает и тот факт, что все пациенты в группе никорандила получали комбинированную сахароснижающую терапию метформином и ПСМ. Таким образом, можно прийти к заключению, что прием ПСМ не снижает эффективность никорандила.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали преимущество активатора калиевых каналов никорандила перед традиционными нитропрепаратами (ИСДН и И5МН) в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции при проведении долгосрочной терапии до 24 нед. у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения 2–3-го ФК с СД2. При использовании никорандила не отмечено развития привыкания и снижения эффективности при длительной терапии. Никорандил у больных ИБС с СД2, эффективно оказывая антиангинальное, антиишемическое и эндотелий-модулирующее действие, не снижает своей эффективности на фоне пероральной сахароснижающей терапии, включая прием ПСМ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1S): 1-112. [Dedov I.I. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Under the editorship of I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. *Sakharny Diabet*. 2017; 20 (1S): 1-112.] (In Russ).
2. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н., Камионко О.А., Ступакова Т.Ф. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС. *Сердце*. 2013; 2(12): 83-87. [Bulakhova E.Yu., Korennova O.Yu., Kondrasheva M.N., Kamionko O.A., Stupakova T.F. Clinical benefits of nicorandil therapy compared with isosorbide-5-mononitrate in IHD patients. *Serdtse*. 2013; 2 (12): 83-87.] (In Russ).
3. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией. *Сердце*. 2014; 13(3): 151–155. [Ryabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. Efficacy and safety of long-term nicorandil therapy in patients with stable angina pectoris. *Serdtse*. 2014; 13 (3): 151–155.] (In Russ).
4. Jiang J., Li Y., Zhou Y., et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016; 224: 183-7.
5. Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 2: 91-7. [Voronina V.P., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. et al. Assessment of the antiischemic and antianginal effects of nicorandil using stress tests on treadmill in the framework of the KVAZAR study. *Rossiyskiy Kardiologichesky Zhurnal*. 2017; 2: 91-7.] (In Russ).
6. Аметов А.С., Орлов В.А. Особенности безболевой ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 2007; 5: 19–22. [Ametov A.C., Orlov V.A. Features of painless myocardial

ischemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii*. 2007; 5: 19–22.] (In Russ).
7. Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*. 2005; 3: 34-38. [Aleksandrov A.A., Bondarenko I.Z., Kukharenko S.S., Yadrikhinskaya M.N. Diabetes and coronary heart disease: the search for a solution. *Sakharny Diabet*. 2005; 3: 34-38.] (In Russ).
8. Дзугкоев С.Г., Можаева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4-1: 198-204. [Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2014; 4-1: 198-204.] (In Russ).
9. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 659-665. [Melnikova, Yu.S., Makarova, T.P. Endothelial dysfunction as a central component of the pathogenesis of chronic diseases. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2015; 96 (4): 659-665.] (In Russ).
10. Karasu C. Glycoxidative stress and cardiovascular complications in experimentally-induced diabetes: effects of antioxidant treatment. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010; 4: 240–256.
11. Chrissobolis S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. *Front. Biosci*. 2011; 16(1): 1733–1745.
12. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сахарный диабет*. 2010; 3: 80-82. [Mkrtumyan A.M. Glycemia as a risk factor for cardiovascular diseases. Diabetes. 2010; 3: 80-82] (In Russ).
13. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 1577–89.
14. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистая безопасность. *Фарматека*. 2015; 13: 32–37. [Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Sugar-lowering therapy and cardiovascular safety. *Pharmateka*. 2015; 13: 32–37.] (In Russ).
15. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа. *Медицинский совет*. 2016; 3: 6–9. [Sharonova L.A., Verbovoy A.F., Kosareva O.V. The role of sulfonylurea drugs in the treatment of type 2 diabetes. *Meditsinsky Sovet*. 2016; 3: 6–9.] (In Russ).
16. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелик А.Н. Феномен прекондиционирования. *Сердце*. 2013; 12(4): 199–206. [Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S., Shevelik A.N. The phenomenon of preconditioning. *Serdtse*. 2013; 12 (4): 199–206.] (In Russ).
17. Baxter G.F. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium. *Cardiovasc Re*. 2002; 55: 483–494.
18. Lee T.M., Chou T.F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 531-537.
19. Strojek K., Yoon K.H., Hruba V. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have in adequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13: 10.

АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анастезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

Реклама

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55

Психовегетативный синдром:

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

О.В. КОТОВА[1], Е.С. АКАРАЧКОВА[1], А.А. БЕЛЯЕВ[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Международное общество «Стресс под контролем»: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Информация об авторах

Котова Ольга Владимировна – к.м.н., врач-невролог, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), вице-президент международного общества «Стресс под контролем»; тел.: +7 (499) 248-01-81

Акарачкова Елена Сергеевна – д.м.н., врач-невролог, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), президент международного общества «Стресс под контролем»; тел.: +7 (499) 248-01-81

Беляев Антон Андреевич – младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 680-41-54; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

РЕЗЮМЕ

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) включает в себя разнообразные по происхождению и проявлениям нарушения соматических (вегетативных) функций, обусловленные расстройством их нейрогенной регуляции. Врач, выставляя диагноз СВД, чаще всего подразумевает психовегетативный синдром (ПВС), о котором и пойдет речь в данной статье. Несмотря на то что СВД не является самостоятельной нозологической единицей, большинство врачей использует этот термин для синдромального описания психогенно обусловленных полисистемных вегетативных нарушений. В подавляющем большинстве случаев причиной ПВС являются психические нарушения тревожного или тревожно-депрессивного характера в рамках невротических, связанных со стрессом нарушений, реже эндогенного заболевания. В статье описываются особенности клиники ПВС, делается акцент на гипервентиляционном синдроме. Описан клинический случай пациента с ПВС (с ярко выраженным гипервентиляционным синдромом), лечение антидепрессантами которого было неэффективным. Описываются возможности лечения пациентов с ПВС нейролептиком зипрасидоном.

Ключевые слова: *синдром вегетативной дисфункции, психовегетативный синдром, психические расстройства, нейролептики, зипрасидон*

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения. *Медицинский совет.* 2018; 21: 50-55. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychovegetative syndrome:

CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND EFFECTIVE TREATMENT

Olga V. KOTOVA[1], Elena S. AKARACHKOVA[1], Anton A. BELYAEV[2]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), International Society «Stress under control»: 8, Bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991

[2] State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»: 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Pl., Moscow, 129090

Author credentials:

Kotova Olga Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), neurologist, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Vice-President of International Society «Stress under control»; tel.: +7 (499) 248-01-81

Akarachkova Elena Sergeevna – Dr. of Sci. (Med.), neurologist, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), President of the International Society «Stress under control»; tel.: +7 (499) 248-01-81

Belyaev Anton Andreevich – Junior Researcher of the Department of Emergency Vascular Surgery, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»: tel.: +7 (495) 680-41-54; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

ABSTRACT

Autonomic dysfunction syndrome (ADS) includes the somatic (autonomic) function disorders of various origin and manifestations caused by their neurogenic regulation disorder. When establishing the diagnosis of ADS, the doctor most often implies

psychovegetative syndrome (PVS), which is discussed in this article. Despite the fact that the ADS is not an independent nosological unit, most doctors use this term to provide the syndromic description of psychogenic polysystemic autonomic disorders. The ADS is mostly caused by mental disturbances of anxiety or anxiety-depressive nature within the neurotic, stress-related disorders, less often by an endogenous disease. The article describes the features of the ADS clinic picture, and focuses on hyperventilation syndrome. It discusses a clinical case of a patient with ADS (with florid hyperventilation syndrome), who was treated ineffectively with antidepressants. The authors also describe options for treating patients with ADS using a neuroleptic agent ziprasidone.

Keywords: *autonomic dysfunction syndrome, psycho-vegetative syndrome, mental disorders, neuroleptics, ziprasidone*

For citing: Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Psychovegetative syndrome: challenges in diagnosis and effective treatment. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 50-55. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В середине прошлого века немецкий исследователь W. Thiele для обозначения надсегментарных вегетативных расстройств предложил термин «психовегетативный синдром». В отечественной литературе данный термин закрепился благодаря работам академика А.М. Вейна, и до сих пор его используют для обозначения синдрома вегетативной дисфункции (СВД), связанного с психогенными факторами [1].

СВД включает в себя разнообразные по происхождению и проявлениям нарушения соматических (вегетативных) функций, обусловленные расстройством их нейрогенной регуляции.

СВД – это совокупность нескольких клинических единиц, который включает в себя:

- психовегетативный синдром (ПВС) – наиболее частая форма СВД;
- синдром периферической вегетативной недостаточности;
- ангиотрофоалгический синдром.

Врач, выставляя диагноз СВД, чаще всего подразумевает именно ПВС, о котором и пойдет речь в данной статье [2].

Несмотря на то что СВД не является самостоятельной нозологической единицей, большинство врачей использует этот термин для синдромального описания психогенно обусловленных полисистемных вегетативных нарушений. Для врача диагноз «СВД» удобен в применении, так как не стигматизирует больного и принимается им, а также дает возможность выяснить истинные причины вегетативной дисфункции и выбрать адекватную терапию. Клинические симптомы, имеющие для больного витальную значимость и заставляющие его обратиться к врачу за помощью, как правило, полиморфны и отражают дисфункцию многих систем организма, в связи с чем большинство пациентов с СВД наблюдается терапевтами [3, 4].

ПВС может развиваться в результате многих причин и иметь разную нозологическую принадлежность [1]:

- может иметь наследственно-конституциональную природу. В этом случае вегетативные нарушения дебютируют в детском возрасте, нередко носят семейный, наследственный характер. С возрастом вегетативная нестабильность может компенсироваться, однако эта компенсация бывает, как правило, нестойкой и нарушается при любых нагрузках (стрессовые ситуации, физические нагрузки, смена климатических условий, профессиональные вредности, а также большое число внутренних факторов – гормональные перестройки, соматические заболевания и др.);
- может возникать в рамках психофизиологических реакций у здоровых людей под воздействием чрезвычайных, экстремальных событий и в острой стрессовой ситуации;
- может возникать в периоды гормональных перестроек (пубертат, преклимакс и климакс, беременность, лактация), а также при приеме гормональных препаратов;
- встречается при разных профессиональных заболеваниях, органических соматических и неврологических заболеваниях. Лечение основного заболевания приводит к уменьшению или полному исчезновению признаков СВД.

Согласно статистике, у более чем 25% пациентов общесоматической сети имеет место ПВС. На отдельных территориях России объем диагноза СВД составляет 20–30% от всего объема зарегистрированных данных о заболеваемости, и при отсутствии необходимости направлять больного на консультацию в специализированные психиатрические учреждения он кодируется врачами и статистиками амбулаторно-поликлинических учреждений как соматический диагноз. Более чем в 70% случаев СВД выносится в основной диагноз под грифом соматической нозологии G90.9 – расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное или G90.8 – другие расстройства нервной системы. По результатам опроса 206 врачей-неврологов и терапевтов России 97% опрошенных применяют диагноз «СВД» в своей практике, из них 64% используют его постоянно и часто [5].

В подавляющем большинстве случаев причиной ПВС являются психические нарушения тревожного или тревожно-депрессивного характера в рамках психического расстройства непсихотического уровня (ранее обозначающиеся как невротические расстройства), реже в рамках психического заболевания психотического уровня (ранее классифицируемое как эндогенный уровень заболевания), которые приводят к вегетативной дисрегуляции, с последующим нарушением адаптации к условиям внешней среды [6]. Психические расстройства, наряду с психическими симптомами, в своей клинической картине имеют соматические или вегетативные нарушения. У одних пациентов вегетативные симптомы являются ведущими в клинической картине заболева-

ний, у других на первое место выходят психические расстройства, которые сопровождаются яркими вегетативными нарушениями, однако такие больные считают их закономерной реакцией на имеющееся «тяжелое соматическое заболевание». По этой причине пациенты обращаются за помощью к врачу-терапевту, кардиологу, гастроэнтерологу или неврологу, что делает проблему ПВС междисциплинарной, и врачам разных специальностей необходимо не только уметь диагностировать болезнь, но и суметь помочь пациенту избавиться от его страданий [7].

Полисистемный характер является облигатной особенностью клинических проявлений ПВС. Другими словами, даже при наличии ведущих, например кардиоваскулярных, жалоб у этих больных выявляется заинтересованность других систем организма (*табл.*).

Таблица. Клинические проявления ПВС
Table. Clinical manifestations of psychovegetative syndrom

Психические симптомы	Соматические симптомы
• беспокойство по мелочам • ощущение напряженности и скованности • неспособность расслабиться • суетливость • раздражительность и нетерпеливость • ощущение взвинченности и пребывание на грани срыва • невозможность сконцентрироваться • ухудшение памяти • трудности засыпания и нарушения ночного сна • быстрая утомляемость • страхи	**Сердечно-сосудистые:** • учащенное сердцебиение • тахикардия • экстрасистолия • неприятные ощущения или боли в груди • колебания артериального давления • предобморочные состояния • приливы жара или холода • потливость • холодные и влажные ладони **Дыхательные:** • ощущение «кома» в горле • ощущение «непрохождения» воздуха • чувство нехватки воздуха • одышка • неравномерность дыхания • неудовлетворенность вдохом **Неврологические:** • головокружение • головная боль • предобморочное состояние • тремор • мышечные подергивания • вздрагивания • парестезии • напряжение и боль в мышцах • нарушения сна **Желудочно-кишечные:** • тошнота • сухость во рту • диспепсия • понос или запоры • боль в животе • метеоризм • нарушения аппетита **Мочеполовые:** • учащенное мочеиспускание • снижение либидо • эректильная дисфункция **Терморегуляторные:** • беспричинные субфебрилитеты и ознобы

В последние годы выявлена важная роль дисфункции дыхания и гипервентиляции при ряде вегетативных расстройств [8]. Извращение нормального и формирование устойчивого патологического паттерна дыхания способствуют увеличению легочной вентиляции, неадекватной уровню газообмена в организме. В результате развивается ограничение подвижности диафрагмы. Данные проявления встречаются у 80% больных с СВД [1]. Это приводит к компенсаторной гиперфункции лестничных, трапециевидных, межреберных мышц, триггерные точки и локальные гипертонусы которых становятся основой болевых ощущений в области грудной клетки и сердца [9].

Подобная гипервентиляция, как правило, имеет психогенную природу. Наиболее частой причиной является усиленная тревога. Клинически гипервентиляционный синдром (ГВС) может протекать перманентно или в виде ярко окрашенных вегетативных кризов. Большинство авторов отмечают высокую связь двух взаимодействующих явлений: тревоги и гипервентиляции [8]. У некоторых пациентов эта связь настолько тесна, что усиление тревоги (в напряженных ситуациях, усиленное дыхание в душных помещениях или просто усиление гипервентиляции в результате легкой интеллектуальной или физической нагрузки) может провоцировать гипервентиляционный криз [1].

Респираторный алкалоз может влиять на кровоснабжение миокарда за счет спазма венечных артерий и нарастания сродства гемоглобина к кислороду. Кроме того, алкалоз ведет к уменьшению содержания внутриклеточного калия и внеклеточного кальция. Нарушается трансмембранный потенциал, что приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости, следствием которой также являются локальные спазмы скелетных мышц. Данные многих исследований позволяют выделить достаточно часто встречающееся сочетание: «гипервентиляция – тетания – боль», причем болевой синдром наиболее часто представлен дорсалгиями, кардиалгией, цефалгией, абдоминалгией. Наличие симптомов повышенной нервно-мышечной возбудимости является одним из важнейших диагностических критериев нейрогенного гипервентиляционного синдрома [8].

Для ГВС характерна классическая триада симптомов:
1) дыхательные нарушения,
2) эмоциональные нарушения,
3) мышечно-тонические расстройства (нейрогенная тетания).

К дыхательным нарушениям относят «пустое дыхание», нарушение автоматизма дыхания, затрудненное дыхание, гипервентиляционные эквиваленты (вздохи, кашель, зевота, сопение). Эмоциональные нарушения проявляются чувством тревоги, страха, внутреннего напряжения. Мышечно-тонические расстройства (нейрогенная тетания) включают:

- чувствительные нарушения (онемения, покалывания, жжения);
- судорожные феномены (спазмы мышц, «рука акушера», карпопедальные спазмы, болезненное напряжение мышц, судорожные мышечно-тонические феномены);

- клинические корреляты нервно-мышечной возбудимости (положительный симптом Хвостека, проба Труссо – Бонсдорфа);
- ЭМГ-корреляты нервно-мышечной возбудимости.

В свою очередь, нейрогенная тетания имеет много симптомов и клинических знаков, но специфичных симптомов нет, поэтому диагноз часто бывает сложным.

Наиболее частыми проявлениями скрытой тетании являются парестезии, которые проявляются онемением, покалыванием, чувством «ползания мурашек», гудением, жжением, спонтанностью возникновения и кратковременностью. Чаще всего чувствительные нарушения симметричны, а парестезии предшествуют появлению мышечных спазмов. Болезненные сведения отдельных мышц при нейрогенной тетании (например, крампи) провоцируются физической нагрузкой, термическими воздействиями (холодная вода) или возникают во время произвольного вытягивания конечности. При нейрогенной тетании возможны трофические расстройства (тетаническая катаракта или помутнение хрусталика, повышенная ломкость ногтей, волос, зубов, изменения кожи).

В терапии психовегетативного синдрома используют следующие группы психотропных препаратов:

- антидепрессанты;
- транквилизаторы (бензодиазепины типичные и атипичные);
- нейролептики.

Психотропные препараты (антидепрессанты, транквилизаторы и анксиолитики и нейролептики) оказывают влияние на психические процессы, воздействуя преимущественно на высшую нервную деятельность путем изменения метаболизма нейромедиаторов и/или активности рецепторов к ним. Важно, что большая часть пациентов (75%) с данными расстройствами обращается не к психиатрам, а к врачам общей практики [10]. И в настоящее время сложился клинический парадокс. С одной стороны, пациенты фиксированы на своих соматических симптомах и многие предпочитают соматический (даже тяжелый) диагноз, чем психиатрический. С другой стороны, у врача нет времени оценивать психическую сферу больного, а также нет возможности, а порой и желания ставить психиатрический диагноз [11].

И такая парадоксальная ситуация наблюдается не только в России. За рубежом 2/3 пациентов с психическими расстройствами на любой данный год остаются без лечения. Только каждый четвертый пациент (26%) от общего числа больных получает хотя бы какую-то минимальную разъяснительную консультацию у врача общей практики с последующим направлением к врачу-психиатру [12]. В США 80–90% людей, которых их лечащий врач направил к психиатру, не доходят до него. В России таких данных нет [13]. А между тем в последние годы полномочия врача общей практики расширяются, а психиатрическая помощь далеко не всегда доступна или пациент просто не желает идти на прием к психиатру. И тогда врач общей практики, который хочет помочь своему пациенту с ПВС, назначает самостоятельно психотропную терапию. Но если транквилизаторы и антидепрессанты являются препаратами, которыми научились оперировать в своей практике врачи, то нейролептики зачастую воспринимаются как лекарства, которые можно назначать в крайних случаях [14]. Но есть исключения, например в гастроэнтерологии: если врач лечит пациента с ПВС, психотропная терапия (в частности, нейролептики) используется достаточно широко, наиболее часто используются бензамиды (сульпирид, тиаприд) и алифатические производные фенотиазина: левомепромазин, алимемазин. Определенные надежды гастроэнтерологи связывают с внедрением в клиническую практику некоторых атипичных нейролептиков – зипрасидона, оланзапина, рисперидона [15, 16]. При назначении нейролептиков существуют определенные сложности. Если препарат давно на рынке, как, например, сульпирид (Эглонил), то спектр показаний для назначения его достаточно широк и включает, помимо шизофрении, невротические состояния и психосоматическую симптоматику (особенно при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и геморрагическом ректоколите). То же относится к тиоридазину (Сонапакс), алимемазину (Тералиджен). Новые нейролептики обычно не могут похвастаться другими показаниями, кроме как шизофрения, хотя также высокоэффективны и имеют меньше побочных эффектов, чем более рано синтезированные препараты. К таким препаратам можно отнести зипрасидон. Зипрасидон – современный мультимодальный атипичный антипсихотик [17, 18]. Наряду с выраженным воздействием на продуктивную симптоматику, рядом авторов наблюдалось и существенное снижение тревоги. Зипрасидон блокирует адренергические и серотониновые рецепторы в той же степени, что и имипрамин, эти свойства могут определять антидепрессивное действие препарата [19]. В отличие от других нейролептиков, зипрасидон оказывает сильное блокирующее действие на $5HT_{1A}$-рецепторы, активация которых ассоциируется с тревогой [20]. В исследовании D. Daniel и соавт. (1999) в подгруппе больных с выраженными депрессивными расстройствами (индекс MADRS>14) этот индекс при терапии зипрасидоном снизился на 8 баллов, а при приеме плацебо – на 2 балла [21]. Зипрасидон положительно влияет на сниженные под воздействием стресса уровни мозгового нейротрофного фактора (BDNF) в гиппокампе (физиологический эффект, характерный для препаратов, обладающих антидепрессивным действием [22]), усиливает нейрогенез у взрослых и выживаемость нейронов и мультипотентных стволовых клеток при моделировании ишемического повреждения [23], способствует выживаемости молодых нейронов в зубчатом ядре гиппокампа [24]. Зипрасидон имеет низкий потенциал межлекарственных взаимодействий (не является сильным ингибитором либо индуктором ферментов системы цитохрома P450). Биодоступность зипрасидона вдвое ниже при приеме натощак. При пероральном приеме 20 мг препарата натощак в системную циркуляцию поступает 60% принятой дозы, но при приеме совместно с пищей биодоступность возрастает до 100%. Возраст и пол не имеют клинически значимого влияния на фармакокинетику данного препарата. Зипрасидон активно метаболизируется в организме

человека. Менее 5% введенной дозы выводится в неизменном виде почками (менее 1%) и кишечником (менее 4%). Период полувыведения зипрасидона составляет 3–18 ч. Пиковая концентрация достигается примерно через 6–8 ч после перорального приема препарата, а стационарная концентрация достигается к концу второго дня терапии. Зипрасидон обладает улучшенным профилем безопасности и переносимости. В исследованиях была отмечена крайне низкая частота развития экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии, отсутствие увеличения массы тела. Зипрасидон оказывает благоприятное влияние на метаболизм и липиды, сводит к минимуму риск развития сахарного диабета. Таким образом, зипрасидон снижает общий риск сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Была подтверждена и кардиологическая безопасность препарата – зипрасидон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT, не было зарегистрировано случаев мерцания желудочков [25].

Приводим *клинический пример*. Пациент 45 лет обратился с многочисленными жалобами, которые появлялись постепенно, по мере прогрессирования заболевания.

Предъявлял следующие жалобы:

1. Боль в пояснице, по характеру или «прострелы», «мышцы схватывает», или ноющая с иррадиацией в ягодицы до коленных суставов.
2. Приступы повышения АД до 140/90 мм рт. ст., которые сопровождаются болезненным спазмом в мышцах ноги (до состояния вытягивания стопы), одышкой, до состояния, что не может вдохнуть, пропадает голос, сердцебиением, неприятными ощущениями в грудной клетке, длительностью до 1 часа. Приступы возникают ночью и в ранние утренние часы, после приступа в течение дня чувствует себя хорошо. Сразу после приступа ощущает жжение в ступнях. Внутривенное введение магния сульфата быстро купирует приступ.
3. Диарея по утрам последние 4 месяца.
4. Потеря веса на 7 кг.
5. Усталость с самого утра, делать ничего не хочется – 6 последних месяцев.
6. Снижение зрения на оба глаза (катаракта, которую впоследствии прооперировали).
7. Выпадение волос.

Болеет около 2 лет. Заболевание началось с боли в пояснице. Первый приступ повышения АД возник ночью и сопровождался скованностью во всем теле, через 3 месяца повторился, через 4 месяца – четвертый приступ, далее учащение до 1 приступа в день. Связи приступов со стрессовыми ситуациями не отмечает. Из анамнеза известно, что в преморбиде много травм и переломов конечностей (по профессии акробат), но спина никогда не болела. После того как покинул профессию, стал работать в фирме по организации лазерных шоу (ставил лазерные установки в водоемах), на этой работе заболевание началось. После выполнения очередного заказа поздней осенью с установкой лазера в холодной воде случилось очередное серьезное обострение – мог лежать только на спине из-за выраженной скованности мышц спины, впервые в жизни возникли состояния деперсонализации (когда одновременно и лежал и видел себя со стороны) и дереализации – все было не такое, как обычно, 2 этажа мог проходить за 30 минут. Был госпитализирован в неврологическое отделение (через 2,5 года от начала заболевания и после 6 месяцев лечения СИОЗС (пароксетин, сертралин, циталопрам) в терапевтических дозировках, каждый использовался 2 месяца, миорелаксантами, транквилизаторами в средних терапевтических дозах) с подозрением на синдром ригидного человека, который был исключен. Выписан с диагнозом «СВД». Панические атаки с гипервентиляционным синдромом и нейрогенной тетанией. В связи с нарастанием симптоматики и появлением новых симптомов (деперсонализации и дереализации) уже после выписки из стационара было проведено психологическое тестирование, при котором выявлена разноплановость мышления, резонерство, соскальзывания. После осмотра психиатра пациенту был выставлен диагноз психического заболевания психотического уровня (шизотипическое расстройство) и назначен сначала Эглонил в дозе 100 мг, при применении которого у пациента возникли нежелательные побочные явления в виде гиперпролактинемии (у пациента стали нагрубать молочные железы). Пациент самостоятельно прекратил лечение и около года оставался без терапии, на фоне чего бросил работу, стал жить на даче и заниматься столярным делом (но продуктивность падала). Вскоре после прекращения лечения симптоматика вернулась, каждая небольшая физическая нагрузка стала сопровождаться нестерпимой болью в пояснице, скованностью, нарушением дыхания (трудности вдоха, осиплость голоса вплоть до его исчезновения). Стал принимать феназепам, с постепенным увеличением дозы до 5–7 таблеток (1 мг в таблетке) в сутки, на фоне чего стал заторможен, появились проблемы с речью, вождением машины из-за рассеянности внимания. При этом феназепам полностью симптоматику не убирал. Жена настояла на отмене препарата и очередном обследовании. Наблюдался и лечился у врачей различных специальностей, но не психиатров, вплоть до сосудистого хирурга, без эффекта от проводимой терапии. После визита к психиатру (через 1,5 года от отмены эглонила) был назначен зипрасидон в дозе 20 мг/сут, на фоне которого в течение месяца симптоматика практически регрессировала. В настоящее время самочувствие пациента удовлетворительное. Стал расширять спектр своей повседневной активности. Задумался о выходе на работу. Планируется продолжить терапию в течение не менее двух лет, но все будет зависеть от самочувствия пациента. Снижение дозы и отмена препарата будут проводиться только в случае достаточно длительной (не менее полугода) лекарственной ремиссии.

Кроме фармакологического лечения, пациенту с ПВС крайне важно объяснять суть заболевания, иногда это приходиться делать неоднократно, объяснять происхождение симптомов, особенно соматических, взаимосвязь их с психическими нарушениями; убеждать, что нет органического заболевания (после тщательного обследования). Кроме того, необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения, прекращение курения, уменьшение употребления кофе и алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вейн А.М. с соавт. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 1998. 752 с. [Wayne A.M., et al. Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment. M.: MIA, 1998. 752 p.]. (In Russ).
2. Котова О.В. Возможности терапии психовегетативного синдрома. *Трудный пациент*. 2011; 12(9): 24-27. [Kotova O.V. Options for treatment of psycho-vegetative syndrome. *Trudny Patsient*. 2011; 12 (9): 24-27.] (In Russ).
3. Вейн А.М. с соавт. Неврология для врачей общей практики. Эйдос Медиа, 2001. 504 с. [Wayne A.M., et al. Neurology for general practitioners. Eidos Media, 2001. 504 p.] (In Russ).
4. Акарачкова Е.С., Котова О.В., Вершинина С.В., Рябоконь И.В. Стресс и расстройства адаптации. *Лечащий врач*. 2014; 6: 61-65. [Akarachkova E.S., Kotova O.V., Vershinina S.V., Ryabokon I.V. Stress and adjustment disorders. *Lechaschy Vrach*. 2014; 6: 61-65.] (In Russ).
5. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач*. 2010; 10: 5-8. [Akarachkova E.S. Revisiting the diagnosis and treatment of psycho-vegetative disorders in general practice. *Lechaschy Vrach*. 2010; 10: 5-8.] (In Russ).
6. Торопина Г.М. Кардиалгии в структуре психовегетативного синдрома: *автореф. дисс. ... канд. мед. наук*. М., 1992. 24 с. [Toropina G.M. Cardialgia in the psycho-vegetative syndrome profile: extended abstract of Cand. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 1992. 24 p.] (In Russ).
7. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Фитопрепараты в профилактике и терапии психовегетативных расстройств. *Врач. Специальный выпуск*, 2007: 57-58. [Vorobieva O.V., Akarachkova E.S. Phytopreparations in the prevention and treatment of psycho-vegetative disorders. *Vrach. Spetsialny Vypusk*, 2007: 57-58.] (In Russ).
8. Вейн А.М., Молдовану И.В. Нейрогенная гипервентиляция. Кишинев: «Штиинца», 1988, 184 с. [Wayne A.M., Moldovanu I.V. Neurogenic hyperventilation. Chisinau: Shtiintsa, 1988, 184 p.] (In Russ).
9. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Лечение гипервентиляционного синдрома препаратом Магне-В6. *Лечение нервных болезней*. 2003; 4, 3(11): 20-22. [Wayne A.M., Solovyova A.D., Akarachkova ES. Magne-B6 therapy of hyperventilation syndrome. *Lechenie Nervnykh Bolezney*. 2003; 4, 3(11): 20-22.] (In Russ).
10. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004; 1: 48-54. [Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B., et al. Depression and depressive spectrum disorders in general medical practice. Results of COMPASS program. *Kardiologia*. 2004; 1: 48-54.] (In Russ).
11. Котова О.В., Максимова Л.Н. Пациент с психовегетативным синдромом: помогает врач общей практики. *Фарматека*. 2012; 19(252): 36-41. [Kotova O.V., Maksimova L.N. Patient with psycho-vegetative syndrome: general practitioner helping. *Pharmateca*. 2012; 19 (252): 36-41.] (In Russ).
12. Котова О.В., Беляев А.А. Взгляд невролога на терапию предменструального синдрома. *Фарматека*. 2011; 9: 50-54. [Kotova O.V., Belyaev A.A. The perspective of a neurologist on the premenstrual syndrome. *Pharmateca*. 2011; 9: 50-54.] (In Russ).
13. Козырев В.Н. Организация психиатрической помощи больным с психическими расстройствами в учреждениях общемедицинской сети (принципы и модели интегративной медицины). М., 2000. [Kozyrev V.N. Organization of psychiatric care for patients with mental disorders in the institutions of the medical network (principles and models of integrative medicine). M., 2000.] (In Russ).
14. Аведисова А.С. Тревожные расстройства. В кн: Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. Ю.А. Александровский. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004: 66-73. [Avedisova A.S.. Anxiety disorders. In the book: Mental disorders in general medical practice and treatment. Alexandrovsky YuA. M.: GEOTAR-MED, 2004: 66-73.] (In Russ).
15. Мороз С.М. Применение малых нейролептиков в клинике внутренних болезней. *Сучасна гастроентерологія*. 2007; 5(37): 71–73. [Moroz S.M. The use of small neuroleptics in the clinic of internal diseases. *Suchasna Gastroenterologia*. 2007; 5 (37): 71–73.] (In Russ).
16. Плотникова Е.Ю., Селедцов А.М., Шамрай М.А., Талицкая Е.А., Борщ М.В., Краснов О.А. Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии. *Лечащий врач*. 2012; 10: 96-99. [Plotnikova E.Yu., Seledtsov A.M., Shamray M.A., Talitskaya E.A., Borsch M.V., Krasnov O.A. Psychosomatic aspects in gastroenterology. *Lechaschy Vrach*. 2012; 10: 96-99.] (In Russ).
17. Mestre T.A., Zurowski M., Fox S.H. 5BHydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potenB tial treatment for psychiatric disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22(4): 411–421.
18. Морозов П.В. Зелдокс (зипрасидон) – новый атипичный нейролептик. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005; 7(5): 264–268. [Morozov P.V. Zeldox (ziprasidone): a novel atypical neuroleptic agent. *Psikhiatria i Psikhofarmakoterapia*. 2005; 7 (5): 264-268.] (In Russ).
19. Labbate L.A., Ayd F.J. Ziprasidone: The Latest FDA-Approved Atypical Antipsychotic. *International Drug Therapy Newsletter*. 2001 April; 36(4): 25–32.
20. Nemeroff C.B. et al. From clinical research to clinical practice: a 4Byear review of ziprasiB done. *CNS Spectr*. 2005; 10, 11(Suppl 17): 1–20.
21. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin D.G., Reeves K.R., Harrigan E.P., Lakshminarayanan M. and the Ziprasidone Study Group. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbatieon of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychophsrmacolohy*. 1999; 20: 491–505.
22. Park S.W. et al. Differential effects of ziprasidone and haloperidol on immobilization stressB induced mRNA BDNF expression in the hippocampus and neocortex of rats. *J Psychiatr Res*. 2009; 43(3): 274–281.
23. Kaengkan P. et al. Administration of mesenchymal stem cells and ziprasidone enhanced amelioration of ischemic brain damage in rats. *Mol Cells*. 2013; 36(6): 534–541.
24. Benninghoff J. et al. Ziprasidone – Not Haloperidol – Induces more deBnovo Neurogenesis of Adult Neural Stem Cells Derived from Murine Hippocampus. *Pharmacopsychiatry*. 2012; 46(1): 10–15.
25. Ушкалова Е.А., Ушкалова А. В. Зипрасидон – высокоэффективный атипичный нейролептик с улучшенным профилем безопасности. *Фарматека*. 2005; 17: 10-19. [Ushkalova E.A., Ushkalova A.V. Ziprasidone is a highly effective atypical neuroleptic agent with an improved safety profile. *Pharmateca*. 2005; 17: 10-19.] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-56-60

Роль блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

С.В. СТАРОСТИНА[1], К.Б. ВОЛКОВА[1], Н.В. СЕРГЕЕВА[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Клиника болезней уха, горла и носа: 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Старостина Светлана Викторовна – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: starostina_sv@inbox.ru

Волкова Карина Борисовна – ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: karina-volkova@bk.ru

Сергеева Наталия Владимировна – врач-оториноларинголог Клиники болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: nasha@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается актуальная проблема современной медицины – лечение больных с аллергическим ринитом. Приводится распространенность аллергического ринита, обсуждаются вопросы классификации, этиологии и патогенеза заболевания. Рассмотрены оба поколения антигистаминных препаратов в лечении пациентов с аллергическим ринитом. На основании данных ряда исследований продемонстрированы преимущества использования антигистаминных препаратов второго поколения, в частности левоцетиризина.

Ключевые слова: *аллергический ринит, антигистаминные препараты, левоцетиризин*

Для цитирования: Старостина С.В., Волкова К.Б., Сергеева Н.В. Роль блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2018; 21: 56-60. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-56-60.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of histamine H_1 receptors

IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Svetlana V. STAROSTINA[1], Karina B. VOLKOVA[1], Natalia V. SERGEEVA[2]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University): 6, Bldg. 1, B.Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russia

[2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University), the Ear, Nose & Throat Clinic: 6, Bldg. 1, B.Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russia

Author credentials:

Starostina Svetlana Viktorovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Ear, Nose & Throat Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: starostina_sv@inbox.ru

Volkova Karina Borisovna – Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Ear, Nose & Throat Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: karina-volkova@bk.ru

Sergeeva Natalia Vladimirovna, – an otorhinolaryngologist, Assistant Professor of the Ear, Nose & Throat Clinic, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel. +7 (499) 248-77-77; e-mail: nasha@mail.ru

ABSTRACT

In the article the actual problem of modern medicine – treatment of patients with allergic rhinitis (AR). Given the prevalence of AR are discussed classification issues, the etiology and pathogenesis of the disease. We consider the two-generation antihistamines in the treatment of patients with AR. Based on the data of several studies demonstrated benefits of antihistamines II generation, particularly levocetirizine.

Keywords: *allergic rhinitis, antihistamines, levocetirizine*

For citing: Starostina S.V., Volkova K.B., Sergeeva N.V. The role of histamine H 1 receptors in the complex treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 56-60. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-56-60.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Аллергический ринит (АР) – заболевание, которое развивается в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа, формирования IgE-зависимого воспаления и проявляющееся четырьмя основными симптомами: выделениями из носа, затруднением носового дыхания, чиханием и зудом в полости носа [1].

Последние 10–15 лет аллергические заболевания стали занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости во многих странах мира [2]. АР относится к числу наиболее распространенных заболеваний и имеет постоянную тенденцию к росту в экономически развитых странах: за последние 10 лет более чем в 1,5–2 раза [3].

В европейских странах и США примерно у 20% населения встречается АР [4]. По данным официальной статистики, распространенность АР, основанная на показателях обращаемости пациентов, в десятки раз ниже действительных значений и не отражает в полной мере масштабности данного заболевания [5]. Распространенность АР составляет в мире 10–25%, в Европе – 20–30%, в Новой Зеландии и Австралии – около 40%, в Южной Африке – 17%. В России также выявили большие различия в распространенности АР: 11,9% – в Москве, 25,5% – в Иркутске, 12–24% – в других регионах России. В то же время, по данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость населения АР в России в 2005 г. составляла 218,9, в Москве – 91,5, в Новосибирской области – 148,1, в Иркутской области – 484,2 случая на 100 000 населения. Таким образом, данные эпидемиологических исследований превышают статистические в десятки раз, что подтверждает актуальность проблемы АР [6].

Как известно, АР тесно связан с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит. У 45–60% пациентов с АР развивается в дальнейшем бронхиальная астма, а у 50–70% – сочетание АР с бронхиальной астмой [7]. Это сочетание усугубляет тяжесть заболевания и влияет не только на эффективность лечения, но и на качество жизни больного, ограничивая его физические, психические и социальные возможности. Нередко у пациентов с АР, диагностированным еще в детском возрасте, в дальнейшем развивается полипозный риносинусит, характеризующийся образованием и рецидивирующим ростом полипов [8].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АР

Причиной развития АР является воздействие на организм причинно-значимых аллергенов самого различного происхождения. Перечень аллергенов, способных вызывать развитие АР, достаточно разнообразен. Классифицируют аллергены по способам поступления в организм, происхождению, а также по встречаемости в различных условиях. К наиболее частым аллергенам относятся: аллергены клещей домашней пыли (семейства Pyroglyphidae: Dermatophagoidespteronissmus, farinae и microceras; Euroglyphus), эпидермальные аллергены домашних животных (прежде всего кошек и собак), аллергены насекомых (тараканов) и аллергены плесневых грибов. Но существуют также и другие способы проникновения аллергенов, например через желудочно-кишечный тракт (пищевые аллергены, лекарственные и др.), через кожу и слизистые оболочки (лекарственные аллергены, находящиеся в составе мазей, кремов и т.п.). Лекарственные аллергены могут поступать в организм и при парентеральном введении (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутрилюмбально и др.) [9].

Несомненно, понимание механизмов развития АР важно для проведения успешной рациональной противоаллергической терапии, включающей аллергенспецифическое лечение, симптоматическую и противовоспалительную терапию. Как известно, АР является классической моделью IgE-зависимой аллергической реакции. У лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания, возникает повышенная чувствительность к причинно-значимому аллергену, впервые попавшему в организм. При повторном воздействии на уже сенсибилизированный организм аллерген соединяется с образовавшимися антителами. В развитии аллергической реакции выделяют две фазы: раннюю и позднюю. Повышение содержания гистамина – главный этап в ранней фазе развития АР. Именно на этом этапе увеличивается проницаемость сосудистой стенки, происходит вазодилатация, нарастает отек и ринорея. На поздней стадии АР происходит увеличение в собственном слое слизистой оболочки содержания эозинофилов и базофилов [9].

КЛАССИФИКАЦИЯ АР

На сегодняшний день АР классифицируется по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания. Выделяют следующие формы АР: сезонный аллергический ринит (САР) и круглогодичный. Сезонный АР возникает вследствие сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам (чаще к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов). Круглогодичный аллергический ринит (КАР) в подавляющем большинстве развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, эпидермальным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при длительном их приеме, профессиональным аллергенам.

Согласно классификации ARIA (2008, 2010), АР разделяют:

- по характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) и персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году);
- по тяжести течения: легкая степень тяжести АР (у пациента присутствуют лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средней степени тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом); тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения);
- по стадии течения АР подразделяется на стадию обострения и стадию ремиссии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина АР хорошо известна. Классически выделяют основные симптомы АР: ринорею (обильные водянистые выделения из носа), чихание (часто приступообразное, обычно возникающее в утренние часы), зуд (иногда чувство жжения в носу), заложенность носа, снижение обоняния. Могут присутствовать дополнительные симптомы: гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа, носовые кровотечения из-за форсированного сморкания, боль в горле, покашливание, боль и треск в ушах, особенно при глотании; проявления аллергического тубоотита. Из общих неспецифических симптомов выделяют: слабость, недомогание, раздражительность, головную боль, повышенную утомляемость, редко – повышение температуры.

ДИАГНОСТИКА АР

Крайне важна диагностика АР. Аллергологический анамнез – один из важных этапов диагностики АР. Крайне важно обращать внимание на продолжительность и кратность появления симптомов заболевания, выявление возможных аллергенов, способ купирования симптомов, наличие сопутствующих заболеваний, изучение семейного анамнеза и условий проживания пациента, наличие профессиональных вредностей. При осмотре ЛОР-органов обращают внимание на затрудненное носовое дыхание, обильное отделяемое водянистого характера в полости носа, бледность или цианотичность (симптом Воячека) слизистой оболочки носа, а также ее отечность. У аллерголога проводятся специфические аллергологические кожные пробы с аллергенами, определение специфических IgE-антител, проведение провокационного теста со специфическими аллергенами. Лабораторно также проводится цитологическое исследование секрета полости носа на наличие эозинофилов (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более от общего количества клеток), общий анализ крови (выявление эозинофилии) [10]. Дифференциальная диагностика АР проводится обычно со следующими заболеваниями: острым ринитом при ОРВИ, вазомоторным ринитом, медикаментозным ринитом, неаллергическим ринитом с эозинофильным синдромом.

ЛЕЧЕНИЕ АР

Первым шагом в лечении АР является выявление и устранение аллергена, однако для контроля симптомов и предупреждения более серьезных осложнений требуется медикаментозная терапия. До начала лечения уточняют степень тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая), частоту возникновения симптомов. Все критерии тяжести АР достаточно четко сформулированы в рамках инициативы ARIA. Для контроля над симптомами АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Каждая из этих ступеней включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Так, принцип ступенчатого подхода к лечению АР заключается в увеличении объема терапии при переходе на ступень вверх (stepup) при отсутствии контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (stepdown) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР.

В настоящее время основой фармакотерапии АР является использование H_1-блокаторов (как пероральных, так и интраназальных форм), топических глюкокортикостероидов, холинолитиков, сосудосуживающих и антилейкотриеновых препаратов.

Базисной терапией при любой степени тяжести АР остаются антигистаминные препараты (АГП). Существует два поколения антигистаминных препаратов. К препаратам первого поколения относятся димедрол, диазолин и др. При применении АГП первого поколения отмечены следующие нежелательные эффекты: их выраженное седативное действие, головокружение, нарушение координации, сухость слизистых оболочек (вследствие М-холинолитического эффекта), удлинение интервала QT на ЭКГ, быстрая резистентность. Поэтому АГП первого поколения не являются препаратами выбора при лечении АР [11]. В отличие от первого поколения, антигистаминные препараты второго поколения не только блокируют действие гистамина, но и оказывают противовоспалительное действие, а также отличаются меньшей частотой развития побочных эффектов и обладают более эффективным действием. Согласно международным согласительным документам, АГП второго поколения – это препараты выбора для лечения АР. Важно отметить, что данная группа препаратов не только блокирует H_1-гистаминовые рецепторы, но и подавляет продукцию гистамина и других медиаторов поздней фазы аллергического ответа, с чем связано их противовоспалительное действие. Наряду с этим выявлены и другие преимущества современных АГП: высокая степень сродства к H_1-рецепторам, быстро наступающий и длительный эффект, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности, продолжительность действия до 24 ч, отсутствие привыкания. Все это обусловливает предпочтение их другим лекарственным средствам.

Антигистаминные препараты второго поколения оказались более эффективными в уменьшении выраженности таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея, заложенность носа. При этом пероральные АГП также уменьшают проявление неназальных симптомов (конъюнктивит, крапивница, атопический дерматит), нередко сопутствующих АР. H_1-антагонисты второго поколения оказывают быстрое воздействие (от 20 мин до 2 ч) и имеют продолжительность действия до суток при приеме 1 раз в день. После курсового лечения эффект сохраняется в течение 3 суток.

Одним из наиболее эффективных и безопасных АГП последнего поколения является цетиризин, созданный еще в 1987 г. из фармакологически активного метаболита ранее известного АГП первого поколения – гидроксизина. Данный лекарственный препарат, являясь селективным антигистаминным средством, обладает высокой аффинностью к H_1-гистаминовым рецепторам. Среди всех известных АГП цетиризин имеет наименьший объем распределения (0,5 л/кг), обеспечивая, таким образом, полную занятость H_1-рецепторов и наивысшее противогистаминное действие. Высокая антигистаминная активность цетиризина также связана с его высоким сродством к H_1-рецепторам, которое значительно выше, чем у лоратадина.

Однако не стоит забывать и о (R)-энантиомере цетиризина – левоцетиризине. На протяжении многих лет было известно, что цетиризин – это рацемическая смесь двух изомеров: левоцетиризина и декстроцетиризина. Также было известно, что гистаминовый рецептор I типа – стереоселективная структура, преимущественно связывающая только один из изомеров [12]. В 2001 г. удалось разделить энантиомеры цетиризина, с тех пор левоцетиризин является первым примером выделения активного энантиомера человеческого метаболита как самостоятельного противоаллергического лекарства [13]. Множественные фармакологические испытания показали целесообразность выделения изомера. Были доказаны хорошие фармакодинамические характеристики левоцетиризина: избирательная, стойкая и длительная связь с H_1-рецептором, а также низкая межсубъектная вариабельность. По параметрам фармакокинетики препарат не уступает другим современным блокаторам H_1-рецепторов: в исследованиях показаны быстрая абсорбция, высокая биодоступность, близкая к 100%, минимальный метаболизм, отсутствие взаимодействия с изоферментами системы цитохрома CYP450, малый объем распределения [13].

Левоцетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к H_1-гистаминовым рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным канальцам, близким по структуре [15]. При сравнении антигистаминных препаратов in vivo показано, что левоцетиризин обладает наилучшей способностью предотвращать развитие гиперемии, волдыря и ощущения зуда в месте подкожного введения раствора гистамина по сравнению с такими соединениями, как дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, мизоластин, лоратадин. Только после приема левоцетиризина отмечалось «полное» блокирование уртикарной реакции (на 95% и более). Блокирование уртикарной реакции не менее чем на 70% длилось в среднем 21,4 ч после однократного приема левоцетиризина [13].

Преимущества использования левоцетиризина подтверждены клиническими испытаниями. Описано двойное слепое перекрестное исследование у 39 пациентов с аллергией к клещам домашней пыли, которым проводили провокационный тест с аллергеном, после чего пациенты принимали 5 мг левоцетиризина, либо 10 мг лоратадина, или плацебо. Существенное улучшение отмечено у 83,8% пациентов, получавших левоцетиризин, и у 66,7% получавших лоратадин [14]. При контролируемом контакте пациентов с аллергеном (пыльцой луговых трав) было показано, что левоцетиризин и фексофенадин имели одинаковое время начала действия – через 1 ч после приема и оба препарата были значительно эффективнее, чем плацебо. Через 24 ч после приема препарата появлялась достоверная разница в эффективности препаратов, что говорит о большей продолжительности действия левоцетиризина по сравнению с фексофенадином. При сравнении быстроты наступления и продолжительности действия левоцетиризина и дезлоратадина в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 373 пациента с аллергией к пыльце амброзии получали левоцетиризин 5 мг/сут, или дезлоратадин 5 мг/сут, или плацебо и наблюдались в течение двух дней контролируемого контакта с пыльцой амброзии. Самооценка симптомов проводилась каждые полчаса. Среднее время начала действия составило у дезлоратадина 3 ч, в то время как у левоцетиризина – 1 ч. Оба препарата были эффективнее, чем плацебо, а левоцетиризин – эффективнее дезлоратадина для купирования симптомов аллергического риноконъюнктивита. Оба препарата также достоверно уменьшали заложенность носа, причем в первые сутки приема данный эффект у левоцетиризина был более выражен, чем у дезлоратадина. Через 24 ч после приема первой дозы препарата выраженность симптомов была достоверно ниже в группе левоцетиризина, что говорит о большей продолжительности действия препарата по сравнению с дезлоратадином [14].

В России зарегистрирован активный стабильный R-энантиомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина. Его фармакологическое действие обусловлено блокированием H_1-гистаминовых рецепторов. Сродство к H_1-гистаминовым рецепторам левоцетиризина в два раза выше, чем цетиризина. Левоцетиризин влияет на гистаминзависимую стадию развития аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает антиэкссудативное, противоаллергическое, противовоспалительное действие. Препарат почти не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия.

Левоцетиризин быстро и интенсивно всасывается после приема внутрь. Степень всасывания не зависит от дозы и не меняется с приемом пищи, но максимальная концентрация уменьшается и достигает своего максимального значения позже. Биодоступность составляет 100%. У 50% больных действие препарата развивается через

12 мин после приема однократной дозы, а у 95% – через полчаса-час. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 50 мин после однократного приема терапевтической дозы. Равновесная концентрация в крови достигается после двух дней приема препарата.

Показанием к применению левоцетиризина служат назальные симптомы сезонного и круглогодичного АР; неназальные симптомы, связанные с конъюнктивитом; зуд, крапивница различных типов, включая хроническую идиопатическую; атопический дерматит и другие зудящие аллергодерматозы. Левоцетиризин проявляет высокую эффективность при АР, как сезонном (интермиттирующем), так и круглогодичном (персистирующем). На фоне приема левоцетиризина уже к 5–7-му дню терапии наблюдается значительное улучшение состояния больных и подавление всех симптомов ринита.

Левоцетиризин обычно хорошо переносится больными, однако, как и любой лекарственный препарат, имеет ряд побочных эффектов: со стороны ЦНС (в отдельных случаях – слабость, головная боль, головокружение, сонливость, психомоторное возбуждение), со стороны пищеварительной системы (сухость во рту, расстройства со стороны ЖКТ) и крайне редко – реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отек Квинке).

Современная фармакотерапия АР, рекомендованная международными согласительными документами, является высокоэффективной, безопасной и имеет четкий алгоритм действий. Следуя данному алгоритму и убедив пациента с АР в необходимости лечения на практике, врач может гарантировать ему контроль над симптомами заболевания, обеспечив тем самым высокое качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лопатин А.С., Гущин И.С., Емельянов А.В., Козлов В.С., Коренченко С.В., Пискунов Г.З. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. *Consilium medicum*. 2001; 3(9): 33-44. [Lopatin A.S., Gushchin I.S., Emelyanov A.V., Kozlov V.S., Korenchenko S.V., Piskunov G.Z. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Consilium medicum*. 2001; 3 (9): 33-44.] (In Russ).
2. Bousquet J., Demoly P., Allaert F.A., et al. Validation of the classification of ARIA. *Allergy*. 2003 Jul; 58(7): 672-675.
3. Varner A.E. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Allergy Diagnostic Chest*. 2002 Apr; 121(4): 1308-16.
4. Ильина Н.И. Аллергический ринит. *Consilium Medicum*. 2000; 2(8): 338-343. [Ilyina N.I. Allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2000; 2 (8): 338-343.] (In Russ).
5. Балаболкин И.И. Аллергические риниты у детей. *Аллерголгия*. 2000; 3: 34-38. [Balabolkin I.I. Allergic rhinitis in children. *Allergologia*. 2000; 3: 34-38.] (In Russ).
6. Смирнова Г.И. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний у детей. М., 2004: 64. [Smirnova G.I. Antihistamines in the treatment of allergic diseases in children. М., 2004: 64.] (In Russ).
7. Черняк Б.А., Тиаренкова С.В., Буйнова С.Н. Аллергические риниты в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой в различных возрастных группах. *Аллерголгия*. 2002; 2: 3-9. [Chernyak B.A., Tiarenkova S.V., Buynova S.N. Allergic rhinitis in Eastern Siberia: prevalence, etiological characteristics and relationship between rhinitis and bronchial asthma in different age groups. *Allergologiya*. 2002; 2: 3-9.] (In Russ).
8. Vento S.I., Ertama L.O., Hytonen M.L. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85(3): 209-214.
9. Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита. *РМЖ*. 2003; 12: 718. [Luss L.V. Etiology, pathogenesis, problems in diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *RMJ*. 2003; 12: 718.] (In Russ).
10. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_ar.pdf.
11. Сулима В.В., Сулейманов С.Ш., Васильева М.М., Абросимова Н.В., Молчанова О.В. Фармакоэкономические аспекты применения антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний. *Аллергология*. 2005; 3: 46–50. [Sulima V.V., Suleymanov S.Sh., Vasilyeva MM, Abrosimova N.V., Molchanova O.V. Pharmacoeconomic aspects of the use of antihistamines in the treatment of allergic diseases. *Allergologiya*. 2005; 3: 46–50.] (In Russ).
12. Day J., Briscoe M., Widlitz M. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(5): 638-645.
13. Ford L.B., Matz J., Hankinson T., Prillaman B., Georges G. A comparison of fluticasone propionate nasal spray and cetirizine in ragweed fall seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36(4): 313–19.
14. Simons F.E. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1999; 104(2): 433-440.
15. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата. *РМЖ*. 2016; 1: 1-1. [Kareva E.N. The choice of an antihistamine. *RMJ*. 2016; 1: 1-1.] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65

Применение рокситромицина

В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОВ

А.А. КРИВОПАЛОВ, А.П. СМИРНОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович – д.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: krivopalov@list.ru

Смирнов Артем Павлович – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-22-56

РЕЗЮМЕ

Бактериальный риносинусит является одной из наиболее частых патологий ЛОР-органов с наблюдающейся тенденцией к росту согласно эпидемиологическим исследованиям. Риносинуситы значительно снижают качество жизни пациентов и при отсутствии своевременного лечения могут приводить к тяжелым осложнениям. Эффективными препаратами в лечении риносинуситов являются антибиотики группы макролидов. Из современных макролидов хорошо себя зарекомендовал рокситромицин (Эспарокси®). В статье дана характеристика этого препарата, отражено высокое качество эффективности и безопасности в лечении бактериальных риносинуситов с учетом опыта российских и зарубежных авторов.

Ключевые слова: *бактериальный риносинусит, антибактериальная терапия, рокситромицин, Эспарокси®*

Для цитирования: Кривопалов А.А., Смирнов А.П. Применение рокситромицина в терапии острых бактериальных риносинуситов. *Медицинский совет.* 2018; 21: 61-65. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of roxithromycin

IN THE TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

Alexander A. KRIVOPALOV, Artem P. SMIRNOV

Federal State Budgetary Institution of Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 9 Bronnitskaya, St. Petersburg, Russia, 190013

Author credentials:

Krivopalov Alexander Alexandrovich – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution of Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: krivopalov@list.ru

Smirnov Artem Pavlovich – Clinical Intern, Federal State Budgetary Institution of Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-22-56

ABSTRACT

According to epidemiological studies, bacterial rhinosinusitis is one of the most common pathologies of ENT-organs on an upward trend. Rhinosinusitis significantly reduces the patient's quality of life and, in the absence of timely treatment, can lead to serious complications. Macrolide antibiotics are effective drugs in the treatment of rhinosinusitis. Roxithromycin (Esparoxy), one of modern macrolides, showed good results. The article provides characteristics of this drug, reflects the high quality of efficacy and safety in the treatment of bacterial rhinosinusitis, with due regard to the experience of the Russian and foreign authors.

Keywords: *bacterial rhinosinusitis, antibacterial therapy, roxithromycin, Esparoxy®*

For citing: Krivopalov A.A., Smirnov A.P. The use of roxithromycin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 61-65. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух (ОНП) относятся к наиболее часто встречающейся патологии верхних дыхательных путей. По данным многих авторов, они составляют 25–30% стационарной ЛОР-патологии. До 5% населения Средней Европы страдает риносинуситом [1]. В России регистрируется свыше 10 млн случаев риносинусита в течение года. Взрослые обычно переносят 2–3 эпизода острого бактериального риносинусита (ОБРС), с увеличением заболеваемости в осенне-зимний период [2]. Согласно Европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS 2012), заболеваемость ОРС достигает 15% популяции [3]. Анализ статистических отчетов по распространенности отдельных нозологических форм ЛОР-заболеваний показал, что за период с 2009 по 2014 г. заболеваемость острыми риносинуситами увеличилась более чем в 2 раза: с 9,1 до 19,3 (на 1000 населения) [4].

Острый риносинусит – это воспаление носа и околоносовых пазух, которое определяется как внезапное появление двух или более симптомов: первый – затрудненное носовое дыхание с выделениями из носа, а второй – боль/давление в области лица или снижение обоняния. К дополнительным относят эндоскопические признаки: слизисто-гнойное отделяемое преимущественно в среднем носовом ходе, отек в среднем носовом ходе, изменения при проведении компьютерной томографии [1, 5].

По клинической картине выделяют острый вирусный риносинусит, которым практически всегда сопровождается острая респираторная вирусная инфекция. Продолжительность симптомов при этом менее 10 дней. Если симптомы риносинусита усиливаются после 5 дней заболевания либо сохраняются после 10 дней, то говорят об остром поствирусном риносинусите. Приблизительно у 2% этих пациентов развивается острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Его возникновение можно заподозрить при ухудшении после исходно более легкой фазы заболевания при наличии гнойных выделений в полости носа (больше с одной стороны), выраженной лицевой боли (также обычно односторонней), подъеме температуры тела выше 38 °С, а также повышении СОЭ и С-реактивного белка в анализе крови [1, 3].

В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (IDSA), выделяют 3 критерия ОБРС: длительность заболевания более 10 дней, наличие «второй волны» симптомов после незначительного улучшения, начало с тяжелых симптомов (лихорадка > 39 °С в сочетании с гнойными выделениями из носа). Для постановки диагноза достаточно одного из этих критериев [1, 6].

В развитии ОБРС значительную роль играет микрофлора респираторного эпителия. При культуральном исследовании микрофлоры верхнечелюстной пазухи обнаруживают прежде всего бактерии – S. pneumoniae (30–66%), H. influenzae (20–30%) и M. catarrhalis (12–28%). Реже в качестве этиологических агентов выступают S. pyogenes, Streptococcus spp., S. aureus, анаэробы и др. [7]. По данным Коленчуковой О.А. (2017), при исследовании количественного состава микрофлоры слизистой оболочки носа при ОБРС было обнаружено значительное преобладание микроорганизмов, принадлежащих к родам Staphylococcus и Streptococcus, и в частности S. Pneumoniae. В 50% при ОБРС были выделены монокультуры стафилококков (S. aureus), в остальных случаях микроорганизмы формировали ассоциации. Установлены поликомпонентные ассоциации (от 2 до 5), с преобладанием 2- и 3-компонентных – 21% (S. aureus, S. epidermidis) и 15% (S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis) [8].

Вышеперечисленные данные говорят о значительной роли пневмококка в развитии ОБРС, что играет важную роль при подборе антибактериальной терапии. По данным исследования PROTEKT, устойчивость пневмококков к пенициллину и цефалоспоринам 2–3 поколений составила в среднем 36,2% (с колебаниями от 3,9% до 81,0%), к макролидам – 30% (с колебаниями от 5% до 60%) [9]. В России, по данным многоцентрового исследования ПеГАС, доля устойчивых штаммов к пенициллину достигает 11,3%, к макролидам не превышает 8,2% [10]. Это говорит о том, что в России ситуация по антибиотикорезистентности более благоприятная, что создает широкие возможности по применению антибиотикотерапии.

ОБРС сопровождается достаточно серьезными клиническими проявлениями и при отсутствии должного лечения приводит к тяжелым осложнениям. Осложнения достаточно редки, чаще встречаются у детей, чем у взрослых, и могут быть опасны для жизни. ОБРС может распространяться из околоносовых пазух и полости носа контактным или гематогенным путем. Чаще всего встречаются интракраниальные (менингоэнцефалиты, абсцессы, тромбоз кавернозного синуса и др.) и орбитальные (в соответствии с классификацией Chandler) осложнения [11].

Для предотвращения осложнений и контроля заболевания необходимо проводить рациональную терапию. С позиций доказательной медицины уровень доказательности 1а и класс рекомендаций А имеют следующие методы лечения: назначение антибиотиков, добавление ингаляционных или системных глюкокортикостероидов к антибиотикам, промывание носа и околоносовых пазух изотоническими растворами [12]. В настоящий момент с учетом антибиотикорезистентности и этиологического фактора наиболее перспективными препаратами для лечения ОБРС являются амоксициллин, макролиды и респираторные фторхинолоны [13]. В США антибиотики получают 84,8% больных ОРС, причем чаще других врачи назначают макролиды [14].

Макролидные антибиотики становятся препаратами выбора при непереносимости ЛС пенициллинового ряда, когда в силу возможной перекрестной аллергии нельзя назначать и цефалоспорины, или при предшествующем приеме β-лактамов. Макролиды следует назначить в случае наличия в анамнезе анафилактических реакций на бета-лактамные препараты или подтвержденной аллергии на цефалоспорины II–III поколений. По клинической эффективности и бактериологическому показателю эрадикации возбудителя макролиды при ОБРС не уступают бета-лактамам. К достоинствам макролидов можно отне-

сти их способность создавать очень высокие тканевые концентрации в ОНП, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Способность макролидных антибиотиков действовать на внутриклеточно расположенные бактерии может сыграть важную роль при персистенции гемофильной палочки внутри клеток дыхательного эпителия и макрофагов [15].

Наиболее хорошо себя зарекомендовал макролидный антибиотик рокситромицин – первый полусинтетический 14-членный макролид третьего поколения, разработанный фармацевтической компанией Hoechst Uclaf. В настоящее время оригинальный препарат рокситромицина зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Эспарокси® и применяется с 2010 г. в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 150 мг (№ ЛСР-010986/09 от 31.12.09) [16].

Структурные особенности рокситромицина придают ему более высокую кислотоустойчивость, улучшенные фармакокинетические и микробиологические параметры. Как и все макролиды, рокситромицин реализует свое антибактериальное действие путем связывания с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушения синтеза белка, подавляет реакции транслокации и транспептидации, процесс образования пептидных связей между аминокислотами и пептидной цепью. Хотя его аффинитет к участку связывания меньше, чем у эритромицина, более высокая концентрация в тканях, а также улучшенная биодоступность позволяют рокситромицину проявлять выраженный антибактериальный эффект [17].

Рокситромицин (Эспарокси®) по сравнению с другими макролидами имеет более высокую биодоступность при приеме внутрь, более устойчив к действию соляной кислоты, лучше и быстрее всасывается в ЖКТ. Пища не влияет на полноту абсорбции рокситромицина, но, как правило, замедляет ее скорость. Это одно из преимуществ рокситромицина перед другими макролидами, например азитромицином, который следует принимать только натощак, т.к. пища уменьшает степень его адсорбции почти в два раза [18].

Рокситромицин показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность при лечении острого и рецидивирующего синусита с лучшей переносимостью по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. В открытом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 60 пациентов с острым и рецидивирующим синуситом, бактериологическая и клиническая эффективность рокситромицина 150 мг дважды в день сравнивалась с амоксициллином/клавуланатом 625 мг трижды в день. Пункции верхнечелюстных пазух выполнены 52 (83,3%) пациентам. Микроорганизмы получены в 96% случаев, причем все были чувствительны к рокситромицину и амоксициллину/клавуланату. Клиническая эффективность составила 93,1% у пациентов, получавших рокситромицин, и 88,8% у получавших амоксициллин/клаву-



ланат. Переносимость была значительно лучше в группе рокситромицина: 3,4% больных имели легкие побочные эффекты со стороны ЖКТ. Нежелательные явления в группе амоксициллина/клавуланата зарегистрированы у 25,9% пациентов ($p < 0,05$). Таким образом, рокситромицин продемонстрировал клиническую и бактериологическую эффективность, аналогичную амоксициллину/клавуланату, но с лучшей переносимостью для лечения острого и рецидивирующего синусита [19]. В исследовании Mira и Benazzo (2001) были получены схожие результаты (эффективность лечения рокситромицином составила 82%, амоксициллином/клавуланатом – 78%), но при этом преимуществом назначения рокситромицина в данном случае являлась возможность однократного приема, а также меньшие затраты на лечение [20].

В крупном международном исследовании Marsac et al. (1992) с участием 40 тыс. пациентов терапия рокситромицином продолжительностью от 7 до 14 дней сопровождалась клиническим эффектом более чем для 95% больных с инфекциями верхних (в т. ч. ОБРС) и нижних отделов дыхательных путей (выздоровление или улучшение). При этом частота отмеченных нежелательных явлений не превышала 4% [21].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Wallwork, Coman et al. (2006) 64 пациента с хроническим риносинуситом получали 150 мг рокситромицина или плацебо в течение 3 месяцев. Результаты исследования оценивались на основании опросника SNOT-20, пикового назального инспираторного потока, обонятельной функции и др. В группе, принимавшей рокситромицин, были отмечены статистически значимые улучшения, у группы плацебо улучшения каких-либо результатов не отмечалось [22].

В исследовании Ерохина А.И., Гостева М.С. (2010) доказана эффективность рокситромицина в отношении одонтогенных синуситов [23]. В многоцентровом двойном слепом исследовании Deffez et al. (1992) рокситромицин оказался сопоставим по клинической эффективности с эритромицином в лечении ородентальных инфекций (94% и 91% соответственно) [24]. Также рокситромицин показал свою эффективность в эрадикации бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), не уступающую по эффективности амоксициллину/клавуланату [25]. Рокситромицин был сопоставим по клинической эффективности с доксициклином (81% и 80% соответственно) при обострении хронических заболеваний дыхательных путей [26]. Несмотря на невысокую активность рокситромицина в отношении H. influenzae in vitro, его клиническая эффективность у пациентов с респираторными инфекциями, вызванными данным микроорганизмом, составляет, по данным метаанализа нескольких контролируемых исследований, около 80% [27].

Рокситромицин обладает высоким профилем безопасности и отличается наилучшей переносимостью среди макролидов, что является одним из важнейших его достоинств. Нежелательные лекарственные реакции развиваются только у 3–4% пациентов. Улучшенная переносимость рокситромицина, по сравнению с эритромицином, безусловно, связана со значительно менее выраженным влиянием на кишечную флору и моторику ЖКТ [28]. В крупном клиническом исследовании Czeizel et al. (2000) не было выявлено статистически значимого повышения частоты встречаемости аномалий развития при использовании рокситромицина беременными, тогда как применение олеандомицина ассоциировалось с трехкратным повышением риска рождения незрелого плода [29].

В то же время рокситромицин безопасен и эффективен в педиатрической практике. В многоцентровом международном исследовании, в которое было включено 205 детей в возрасте от 2 мес. до 14 лет с респираторными инфекциями, рокситромицин при применении в дозе от 2,5 до 5,0 мг/кг/сут (в 2 приема) в среднем в течение 8–9 дней вызывал клиническое излечение у 89% детей [30].

Изменение лактонного кольца привело к появлению существенных отличий рокситромицина от более «старых» макролидов: это расширение спектра антибактериальной активности (за счет Haemophilus influenzae, Neisseria spp. и других грамотрицательных палочек, риккетсий), лучшие кислотоустойчивость и биодоступность, создание более высоких концентраций в клетках и увеличение продолжительности периода полувыведения [31].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что рокситромицин (Эспарокси®) играет значительную роль в лечении бактериальных риносинуситов, обладает высоким профилем эффективности и безопасности и может, и должен широко использоваться оториноларингологами и врачами других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кривопалов А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы). *Рос. ринология.* 2016;24(2):39-45. [Krivopalov A.A. Definitions, classifications, etiology and epidemiology of rhinosinusitis (literature review). *Ros. Rinologia.* 2016; 24 (2): 39-45.] (In Russ).
2. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. 2013. [Ryazantsev S.V. Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: Methodological guidelines. 2013.] (In Russ).
3. Fokkens W. J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
4. Кривопалов А.А., Янов Ю.К., Корнеенков А.А., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. Эпидемиологические и демографические особенности внутричерепных ото- и риносинусогенных гнойно-воспалительных осложнений в Российской Федерации. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* 2016;175(2):36-42. [Krivopalov A.A., Yanov Yu.K., Korneenkov A.A., Scherbuk, A.Yu., Artyushkin S.A., Vakhrushev S.G. Epidemiological and demographic features of intracranial oto-and rhinosinusogenic purulent-inflammatory complications in the Russian Federation. *Vestn. Khirurgii Im. I.I. Grekova.* 2016; 175 (2): 36-42.] (In Russ).
5. Денисов И.Н. Острый риносинусит: клинические рекомендации. 2014. [Denisov I.N. Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. 2014.] (In Russ).
6. Chow A.W. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(8):e72-e112.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, 2007. [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. A practical guide to anti-infective chemotherapy. Smolensk. 2007.] (In Russ).
8. Коленчукова О.А. Характеристика микробиоценоза слизистой оболочки носа при остром

бактериальном риносинусите. *Вестн. оториноларол*. 2017;82(5):28-31. [Kolenchukova O.A. Characteristics of the nasal mucosa microbiocenosis in acute bacterial rhinosinusitis. *Vestn. Otorinolar*. 2017; 82 (5): 28-31.] (In Russ).
9. Felmigham D., Reinert R.R., Hirakata Y., et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. J Antimicrob Chemother. 2002;50(Suppl. S1):25–37.
10. Козлов Р.С. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341. [Kozlov R.S. Dynamics of Streptococcus pneumoniae resistance to antibiotics in Russia for the period 1999–2009 Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2010; 12 (4): 329–341.] (In Russ).
11. Кривопалов А.А., Артюшкин С.А., Тузиков Н.А. Лечение риносинусогенных воспалительных внутричерепных осложнений в условиях многопрофильного стационара. *Рос. оториноларол*. 2014;5(72):29-34. [Krivopalov A.A., Artyushkin S.A., Tuzikov N.A. Treatment of rhinosinusogenic inflammatory intracranial complications in multidisciplinary hospital settings. Ros. Otorinolar. 2014; 5 (72): 29-34.] (In Russ).
12. Лопатин А.С. Острый риносинусит: клинические рекомендации. Российское общество ринологов. М., 2017. [Lopatin A.S. Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. Russian Society of Rhinologists. M. 2017.] (In Russ).
13. Яковлев С. В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год. *Справочник поликлинического врача*. 2017;1:6-53. [Yakovlev S. V., et al. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2017; 1: 6-53.] (In Russ).
14. Benninger M.S., Holy C.E., Trask D.K. Acute Rhinosinusitis: Prescription Patterns in a Real-World Setting. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:957–962.
15. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Вып. 2. Смоленск: МАХМАХ, 2010. [Antimicrobial therapy reference. Under the editorship of R.S. Kozlov, A.V. Dehnich. Issue 2. Smolensk: MAKHMAH, 2010.] (In Russ).
16. Электронный доступ от 20.09.2018: [Electronic access dated September 20, 2018: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22c016c9-8749-4602-9933-ba80f52a1df8&t]. (In Russ).
17. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. Т. 304. [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk: Rusich. 1998. T. 304.] (In Russ).
18. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 51–60.
19. Chatzimanolis E., Marsan N., Lefatzis D., et al. Comparison of roxithromycin with co-amoxiclav in patients with sinusitis. *J. Antimicrob Chemother*. 1998;41(suppl. B):81–4.
20. Mira E., Benazzo M. A multicenter study on the clinical efficacy and safety of roxithromycin in the treatment of ear-nose-throat infections: comparison with amoxycillin/clavulanic acid. *J Chemother*. 2001 Dec;13(6):621-7.
21. Marsac J.H. An international clinical trial on the efficacy and safety of roxithromycin in 40,000 patients with acute community-acquired respiratory tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 1992;15(suppl. 4):81S–84S.
22. Wallwork B. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2006;116(2):189-193.
23. Ерохин А.И., Гостев М.С. Противомикробный препарат Эспарокси и его применение в стоматологической практике. *Клиническая практика*. 2010; С. 15. [Erokhin A.I., Gostev M.S. Antimicrobial drug Esparoxy and its use in dental practice. *Klinicheskaya Praktika*. 2010; P. 15.] (In Russ).
24. Deffez J.P., Sheimberg A., Rezvani Y. Miltiсenter double-blind study of the efficacy and tolerance of roxithromycin versus erythromycin ethylsuccinate in acute orodental infection in adults. *Diagn Microbiol. Infect. Dis*. 1992;15:133S–37S.
25. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(11):1398-1406.
26. De Vlieger A., Druart M., Puttemans M. Roxithromycin versus doxycycline in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Diagn Microbiol Infect Dis. 1992;15(suppl. 4):123S–127S.
27. Cooper B.C., Mullins P.R., Jones M.R., et al. Clinical efficacy of roxithromycin in the treatment of adults with upper and lower respiratory tract infection due to Haemophilus influenzae. A meta-analysis of 12 clinical studies. *Drug Invest*. 1994;7:299-314.
28. Жаркова Л.П. Место рокситромицина в лечении инфекций дыхательных путей. *Фармотека*. 2013;4. [Zharkova L.P. Roxithromycin in the treatment of respiratory tract infections. *Pharmateca*. 2013; 4.] (In Russ).
29. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obste. Gynecol. Scand*. 2000;79:234–37.
30. Bazet M.C., Blanc F., Chumdermpadetsuk S., et al. Roxithromycin in the treatment of pediatric infections. *Br J Clin Pract*. 1988;42(Suppl. 55):117-8.
31. Johnson A. Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals Andre Bryskier, Ed. ASM Press, Washington, USA, 2005. ISBN 1-55581-237-6. 1456 pp. 2006.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-66-71

Возможности оптимизации аллергенспецифической иммунотерапии у больных сезонным аллергическим ринитом

С СОПУТСТВУЮЩИМ СИНДРОМОМ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.П. СИЗЯКИНА[1], Е.Н. ЗАБРОДСКАЯ[2], И.И. АНДРЕЕВА[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

[2] Лечебно-профилактическое учреждение профсоюзов санаторий «РОДНИК»: Ставропольский край, 357500, г. Пятигорск, б-р Гагарина, д. 21

Информация об авторах:

Сизякина Людмила Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, директор НИИ клинической Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (863) 250-42-00; e-mail: msiziakina@mail.ru

Забродская Елена Николаевна – к.м.н., врач-педиатр, врач аллерголог-иммунолог лечебно-профилактического учреждения профсоюзов санаторий «РОДНИК»; тел.: +7 (8793) 30-18-00; e-mail: zzzkmv2010@mail.ru

Андреева Ирина Ивановна – к.м.н., доцент, начальник учебной части кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС. НИИ клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (863) 250-42-00; e-mail: iai3012@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Сезонный аллергический ринит (САР) остается важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется неуклонным ростом заболеваемости, расширением спектра пыльцевой сенсибилизации, развитием осложнений в виде среднего отита, синуситов, евстахеита, зачастую малой эффективностью стандартной терапии. Одной из причин осложнения течения аллергических заболеваний вообще, и САР в частности, является сочетание аллергии и синдрома вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Для формирования представлений о возможностях оптимизации аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) был проведен анализ клинико-иммунологического и аллергологического статуса больных, страдающих САР с сопутствующим синдромом ВИН, получивших два курса АСИТ. Все больные (40 человек в возрасте 18–60 лет) были разбиты на 2 группы: получающие только СИТ (20 чел.) и получающие в дополнение к стандартной терапии лечение иммуномодулятором гамма-D-глутамил-триптофан (ГДГТ) (20 чел). Результаты исследования отчетливо свидетельствуют о достаточно высокой терапевтической эффективности использованного подхода сочетания превентивной иммунокоррекции и АСИТ, которая состоит в достоверном снижении заболеваемости и продолжительности эпизодов ОРВИ, более значимой эффективности АСИТ. Основой позитивного эффекта превентивной терапии ГДГТ является восстановление функциональных показателей иммунной системы.

Ключевые слова: *сезонный аллергический ринит, вторичная иммунная недостаточность, гамма-D-глутамил-триптофан, АСИТ*

Для цитирования: Сизякина Л.П., Забродская Е.Н., Андреева И.И. Возможности оптимизации аллергенспецифической иммунотерапии у больных сезонным аллергическим ринитом с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет.* 2018; 21: 66-71. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-66-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis

AND SECONDARY IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Lyudmila P. SIZYAKINA[1], Elena N. ZABRODSKAYA[2], Irina I. ANDREEVA[1]

[1]The Rostov State Medical University: 29, Nakhichevansky Street, Rostov-on-Don, 344022, Russia

[2] Medical and Preventive Institution of Trade Unions «RODNIK» Sanatorium: Gagarin Boulevard, 21, Pyatigorsk, 357500, Stavropol Territory

Author credentials:

Sizyakina Lyudmila Petrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Immunology and Allergology Department, Director of Research Institute of Clinical Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (863) 250-42-00; e-mail: msiziakina@mail.ru

Zabrodskaya Elena Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, pediatrician, allergologist-immunologist of the medical and preventive institution of trade unions of the sanatorium «RODNIK»; tel: +7 (8793) 30-18-00; e-mail: zzzkmv2010@mail.ru

Andreeva Irina Ivanovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists. Research Institute of Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (863) 250-42-00; e-mail: iai3012@rambler.ru

ABSTRACT

Seasonal allergic rhinitis (SAR) remains an important medical and social problem, the importance of which is determined by the steady growth of morbidity, the expansion of the spectrum of pollen sensitisation, the development of complications in the form of otitis, sinusitis, eustachitis, and often low efficiency of standard therapy. One of the reasons for the complication of allergic diseases in general and SAR in particular is the combination of allergy and secondary immune deficiency syndrome (SID). In order to form an understanding of the possibilities of allergen-specific immunotherapy (ASIT) optimization, an analysis of the clinical, immunological and allergic status of patients suffering from SAR with concomitant SID syndrome who received two ASIT courses. All patients (40 people aged 18-60 years) were divided into two groups: those receiving only SIT (20 people) and those receiving gamma-D-glutamyl triptofan (GDGT) immunomodulator treatment (20 people) in addition to standard therapy. The results of the study clearly indicate a sufficiently high therapeutic efficacy of the used approach of combination of preventive immunocorrection and ASIT, which consists in a reliable reduction of morbidity and duration of ARVI episodes, more significant effectiveness of ASIT. The basis of the positive effect of preventive therapy of GDGT is the restoration of functional parameters of the immune system.

Keywords: *seasonal allergic rhinitis, secondary immune deficiency, gamma-D-glutamyl triptofan, ASIT*

For citing: Sizyakina L.P., Zabrodskaya E.N., Andreeva I.I. Optimization of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and secondary immunodeficiency syndrome. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 66-71. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-66-71.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

За последние десятилетия проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы, при этом сезонный аллергический ринит (САР) в общей структуре аллергических заболеваний занимает лидирующие позиции. Общей тенденцией является не только увеличение числа больных САР, но и быстрое расширение спектра пыльцевой сенсибилизации, развитие тяжелых клинических проявлений, вплоть до пыльцевой бронхиальной астмы [1–3]. К особенностям современного течения САР, помимо полисенсибилизации, следует отнести склонность к осложнениям в виде среднего отита, синуситов, евстахеита. Чаще стали появляться сообщения о сочетании САР с клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности (ВИН), что объясняет описанные выше тенденции клинического течения и торпидность к стандартной терапии [4–6]. Учитывая тот факт, что в основе наиболее эффективного метода лечения атопии – аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) лежит патогенетический подход коррекции иммунного ответа на аллергены, очевидно, что восстановление функциональных возможностей иммунной системы у пациентов с ВИН может стать дополнительным инструментом повышения результативности АСИТ [7, 8].

Цель работы: изучить возможности оптимизации аллергенспецифической иммунотерапии у больных САР и сопутствующим синдромом ВИН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-иммунологическое обследование и лечение 40 больных САР в возрасте от 18 до 60 лет с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности, проявляющимся частыми ОРВИ затяжного характера, наличием частых обострений ринофарингита, тонзиллита, трахеобронхита. Общее количество эпизодов инфекций колебалось от 6 до 12 раз в год, в среднем – 8,5 ± 1,9. Средняя длительность САР составила 5,6 ± 3,2 года при продолжительности обострений от 0,5 до 3 мес. Постановка диагноза САР основывалось на жалобах, тщательно собранном анамнезе, данных скарификационных кожных тестов. Все больные (100%) имели сенсибилизацию к пыльце трав из семейства сложноцветных (амброзия, полынь, лебеда, циклахена). Степень сенсибилизации оценивали по выраженности кожных проб. Использовали индекс кожной чувствительности, соответствующий средней арифметической величине балльной градации отдельных тестов у всех больных испытуемой группы по формуле: $D = a_1+a_2+a_3+... ....+a_n/n$, где а – интенсивность кожной пробы на соответствующий аллерген (в баллах); n – число кожных проб. Средний балл составил 4,3 ± 0,2.

Для изучения эффективности проводимой аллергенспецифической иммунотерапии пациенты были распределены на две группы. Группы формировали методом

Таблица 1. Показатели больных САР до и после двух курсов СИТ
Table 1. Indicators for ATS patients before and after two SIT courses

	Кол-во острых эпизодов инфекций в год	Длительность острых эпизодов (дни)	Наличие осложнений (частота встречаемости, %)
До СИТ	10,3 ± 0,9	7,1 ± 0,5	19,5 ± 1,6
После двух курсов	8,6 ± 0,8	6,1 ± 0,9	18,7 ± 1,1

Примечание: * разница показателей, по сравнению с исходными (до первого курса АСИТ), достоверна ($p < 0,05$).

слепой выборки, они были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания и набору причинно-значимых аллергенов.

Первую группу составили больные в количестве 20 человек, получавшие АСИТ по стандартной схеме. Во второй группе – 20 человек – превентивно перед стандартной АСИТ назначали 2 курса отечественного препарата гамма-D-глутамил-триптофан (ГДГТ), который представляет собой γ-D-глутамил-триптофан натрия – дипептид, обладающий иммуностимулирующим действием, обусловленным усилением дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, стимуляцией продукции ИЛ-2, увеличением экспрессии рецепторов ИЛ-2 и маркеров дифференцировки Т-клеток (производитель ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России). Курс состоял из пяти внутримышечных инъекций в разовой дозе 0,1 мг в сутки, интервал между двумя курсами – 20 дней.

Водно-солевые экстракты аллергенов вводились подкожно в верхнюю треть плеча. В состав лечебных смесей входило от 2 до 3 аллергенов. В течение курса больной получал около 40 инъекций аллергена с общей дозой 9066 ± 1050 PNU. Оценку клинической эффективности АСИТ проводили по 5-балльной шкале Duchaine на протяжении 2 лет после каждого курса.

Иммунологическое обследование проводилось до начала иммунокорригирующей терапии и после окончания АСИТ в течение двух лет и включало определение количества CD3+, D4+, CD8+, CD16+, CD72+-лимфоцитов методом иммуннофлюоресценции с использованием иммунофлюоресцентного микроскопа «Люмам» РП 11 и соответствующих моноклональных антител производства ООО «Сорбент»; иммуноглобулинов классов A, M, G, E, цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ) сыворотки крови методом ИФА на тест-системах производства ЗАО «Алкор-Био», ООО «Протеиновый контур»; интенсивности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов в НСТ-тесте [9]. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Statistika 6.1. Достоверность различий оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни – Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первую группу наблюдения составили пациенты, получившие двухлетний курс АСИТ без направленной коррекции имевшихся клинических и лабораторных признаков ВИН. Сопоставление клинической характеристики проявлений синдрома ВИН с исходными данными до проведения АСИТ свидетельствует лишь о тенденции снижения частоты заболеваемости и сокращении длительности эпизодов ОРВИ, тогда как частота встречаемости осложнений осталась прежней (*табл. 1*).

Анализ результатов лабораторного тестирования иммунной системы больных, получивших два курса АСИТ, по сравнению с данными практически здоровых доноров, свидетельствует о снижении общего числа CD3+-лимфоцитов за счет меньшего, чем в контрольной группе, количества как CD4+Т-индукторов, так и обладающих цитотоксическими свойствами CD8+Т-эффекторов. Содержание CD16+-лимфоцитов, обеспечивающих неспецифическую противовирусную защиту, также меньше, нежели в контроле. Данные состояния гуморального звена показали отсутствие достоверных нарушений количества В-клеток и антителогенеза IgA, IgM и IgG, тогда как синтез IgE достоверно выше критериев практически здоровых. В системе нейтрофильного фагоцитоза регистрируется угнетение адаптационных резервов метаболической активности, а цитокиновый спектр сыворотки крови отличает гиперпродукция Th2-медиатора – ИЛ-4 и снижение индуктора клеточноопосредованных иммунных процессов – ИЛ-2 (*табл. 2*).

Динамика клинической картины САР состояла в уменьшении периода обострения, снижении частоты встречаемости системных проявлений и интенсивности кожных проб, числа причинно-значимых аллергенов. Местные реакции и эозинофилия периферической крови (в среднем 8,9 ± 1,9%) отмечались по-прежнему у всех больных, но на меньшую дозу аллергена – 2 PNU (10-3 – 0,2 мл). Клиническая эффективность СИТ составила 3,5+0,2 балла (*табл. 3*).

Таким образом, эффект двух курсов АСИТ сказался на снижении чувствительности эффекторных тканей к специфическому аллергену, а следовательно, и длительности периода обострения по сравнению с исходными показателями. Однако клиническая эффективность АСИТ невысока. Совокупность полученных результатов позволяет констатировать, что у больных данной группы после двух курсов АСИТ по-прежнему верифицируется иммунологическая недостаточность по Т-клеточному типу, цитокиновая дисрегуляция, НСТ-редукция, дефицит неспецифической цитотоксической активности, что приводит к нарушению процессов межклеточной кооперации, на базе которой возникает дисиммуноглобулинемия, сохраняется высокая частота ОРВИ, регистрируется недостаточная клиническая эффективность АСИТ.

Вышеуказанные данные о характере изменений в системе иммунитета у больных САР после двух курсов АСИТ ставят вопрос о возможности использования с лечебной целью иммуномодулирующих средств, позволяющих корригировать основные параметры иммунной системы. Поскольку с иммунологических позиций, суще-

● ***Таблица 2.*** Показатели клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа больных САР после двух курсов АСИТ

● ***Table 2.*** Indicators of cellular and humoral factors of congenital and adaptive immune response of SAR patients after two ASIT courses

Показатель	Только СИТ	Доноры
$CD3^+$, %	*61,43 ± 1,94	72 ± 7,1
$CD3^+ \cdot 10^9$/л	*0,97 ± 0,03	1,1 ± 0,07
$CD4^+$, %	*35,87 ± 1,7	45,2 ± 2,6
$CD4^+ \cdot 10^9$/л	*0,55 ± 0,03	0,7 ± 0,03
$CD8^+$,%	*19,68 ± 1,06	21,0 ± 2,1
$CD8^+ \cdot 10^9$/л	*0,35 ± 0,02	0,42 ± 0,02
$CD16^+$, %	*7,43 ± 1,08	10,31 ± 0,75
$CD16^+ \cdot 10^9$/л	*0,12 ± 0,01	0,3 ± 0,02
$CD72^+$%	9,5 ± 0,82	8,3 ± 0,72
$CD72^+ \cdot 10^9$/л	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Ig A, г/л	1,49 ± 0,15	1,4 ± 0,27
Ig,M, г/л	1,06 ± 0,07	0,99 ± 0,27
Ig G, г/л	11,43 ± 0,36	11,6 ± 0,3
Ig $E_{общ}$, МЕ/мл	*577,5 ± 62,7	0-120
НСТ сп ,у.е.	121,69 ± 7,14	110,0 ± 11,0
К ст. НСТ	*1,55 ± 0,03	1,9 ± 0,1
ИЛ-4, пг/мл	*64,2 ± 6,4	44,8 ± 7,5
ИЛ-2, пг/мл	*17,4 ± 3,07	26,75 ± 6,35
ИФНγ, пг/мл	30,34 ± 8,4	38,75 ± 9,34

Примечание: * разница показателей, по сравнению с донорами, достоверна ($p < 0,05$).

ственной причиной аллергического процесса служит повышенная активность Th2-клеток, то становится очевидным, что одним из направлений в иммуномодулирующей терапии указанных процессов является применение препаратов, снижающих активность Th2-клеток и повышающих активность Th1-клеток.

В связи с этим была проведена клинико-иммунологическая характеристика пациентов, получавших превентивно перед АСИТ препарат ГДГТ двумя курсами с интервалом в 20 дней в течение двух лет.

Результаты клинической характеристики после двух лет АСИТ в этой группе пациентов демонстрируют заметную положительную динамику, что проявилось уменьшением количества эпизодов, смягчением клинических проявлений ОРВИ, сокращением сроков манифестации (*табл. 4*).

При оценке иммунного статуса больных САР после двух курсов АСИТ на фоне приема ГДГТ выявлено отсутствие статистически значимых отличий функциональных и количественных показателей в сравнении с контрольными данными, что, без сомнения, является результатом проведенной иммунокоррекции (*табл. 5*).

● ***Таблица 3.*** Динамика клинико-аллергологических показателей больных САР до и после двух курсов АСИТ

● ***Table 3.*** Dynamics of clinical and allergic indicators of ATS patients before and after two ASIT courses

Показатель	До	После
Системные проявления поллиноза, частота встречаемости (%)	61,9 ± 1,8	42,8 ± 1,1*
Средняя продолжительность периода обострения (мес.)	2,6 ± 0,2	1,8 ± 0,3*
Среднее количество причинно-значимых аллергенов	4,4 ± 0,2	3,9 ± 0,2*
Выраженность кожной чувствительности (баллы)	3,7 ± 0,2	2,1 ± 0,2*
Назальный титр (-lg)	3,1 ± 0,2	1,6 ± 0,2*
Выраженность назальных симптомов в ПНТ (баллы)	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2
Клиническая эффективность (баллы)		3,5 ± 0,21

Примечание: * разница показателей, по сравнению с исходными (до первого курса АСИТ), достоверна ($p < 0,05$).

Весьма позитивные результаты получены при аллергологическом тестировании и оценке клинических проявлений аллергического ринита (*табл. 6*). Имело место достоверное снижение частоты системных проявлений поллиноза и сокращение продолжительности периода обострения, причем у 60% больных (12 чел.) она не превышала одного месяца, а у другой части пациентов достигнуто состояние полной клинической ремиссии, что соответствует отличному результату лечения. Хороший эффект получен у 30% (6 человек), удовлетворительный – у 10% (2 человека), отсутствия эффекта не отмечено ни в одном случае. Местные реакции отмечались на введение 500 PNU (10^{-1} – 0,5 мл) у 20% больных (4 человека), системных реакций не отмечено ни у одного больного.

Приведенные данные показали, что два курса АСИТ на фоне приема ГДГТ дают высокий клинический эффект, значительное снижение чувствительности эффекторных

● ***Таблица 4.*** Показатели больных САР до и после двух курсов АСИТ, получавших превентивную коррекцию препаратом ГДГТ

● ***Table 4.*** Indicators of ATS patients before and after two ASIT courses receiving preventive correction with GDGT

	Кол-во острых эпизодов инфекций в год	Длительность острых эпизодов (дни)	Наличие осложнений (частота встречаемости, %)
До СИТ	9,2 ± 0,2	8,2 ± 1,2	12,8 ± 0,4
После двух курсов	3,1 ± 0,1*	4,0 ± 1,9*	3,1 ± 0,2*

Примечание: * разница показателей, по сравнению с исходными (до первого курса АСИТ), достоверна ($p < 0,05$).

● ***Таблица 5.*** Показатели клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа больных САР после двух курсов АСИТ, получавших превентивную коррекцию препаратом ГДГТ

● ***Table 5.*** Indicators of cellular and humoral factors of congenital and adaptive immune response of SAR patients after two courses of ASIT, which received preventive correction with GDGT

Показатель	СИТ и ГДГТ	Доноры
$CD3^+$, %	69,1 ± 2,5	72 ± 7,1
$CD3^+ \cdot 10^9$/л	1,03 ± 0,04	1,1 ± 0,07
$CD4^+$, %	39,7 ± 2,6	45,2 ± 2,6
$CD4^+ \cdot 10^9$/л	0,58 ± 0,05	0,7 ± 0,03
$CD8^+$,%	24,5 ± 1,15	21,0 ± 2,1
$CD8^+ \cdot 10^9$/л	0,36 ± 0,01	0,42 ± 0,02
$CD16^+$, %	12,9 ± 1,7	10,31 ± 0,75
$CD16^+ \cdot 10^9$/л	0,27 ± 0,02	0,3 ± 0,02
$CD72^+$%	10,05 ± 0,9	8,3 ± 0,72
$CD72^+ \cdot 10^9$/л	0,28 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Ig A, г/л	1,78 ± 0,7	1,4 ± 0,27
Ig,M, г/л	1,1 ± 0,49	0,99 ± 0,27
Ig G, г/л	12,3 ± 0,9	11,6 ± 0,3
Ig $E_{общ}$, МЕ/мл	108,9 ± 34,3	0-120
НСТ сп ,у.е.	124 ± 4,2	110,0 ± 11,0
К ст. НСТ	1,69 ± 0,02	1,9 ± 0,1
ИЛ-4, пг/мл	39,27 ± 4,37	44,8 ± 7,5
ИЛ-2, пг/мл	34,6 ± 6,2	26,75 ± 6,35
ИФНγ, пг/мл	52,8 ± 9,1	38,75 ± 9,34

Примечание: * разница показателей, по сравнению с донорами, достоверна (p < 0,05).

тканей и отсутствие системных реакций к специфическому аллергену.

Убедительным доказательством этого заключения служит сопоставительный анализ полученных данных, демонстрирующих существенные статистически значимые различия клинических критериев ВИН в сравнении с больными САР, получавших АСИТ без предварительной иммунокоррекции (*табл. 7*).

Также весьма наглядны результаты динамики клинических признаков САР, демонстрирующих более выраженную эффективность двух курсов АСИТ на фоне превентивной иммунокоррекции (*табл. 8*).

Представленные результаты служат убедительным доказательством, что в основе эффективности патогенетической терапии САР лежит согласованность процессов созревания, дифференцировки, регуляции иммунного

● ***Таблица 6.*** Динамика клинико-аллергологических показателей больных САР до и после двух курсов АСИТ, получавших превентивную коррекцию препаратом ГДГТ

● ***Table 6.*** Dynamics of clinical and allergic parameters of ATS patients before and after two ASIT courses receiving preventive correction with GDGT

Показатель	До	После
Системные проявления поллиноза, частота встречаемости (%)	65,0 ± 1,7	*24,0 ± 1,1
Средняя продолжительность периода обострения (мес.)	2,5 ± 0,2	*0,8 ± 0,2
Среднее количество причинно-значимых аллергенов	3,3 ± 0,4	*2,4 ± 0,3
Выраженность кожной чувствительности (баллы)	3,4 ± 0,2	*2,1 ± 0,2
Назальный титр (-lg)	3,0 ± 0,2	*0,6 ± 0,2
Выраженность назальных симптомов в ПНТ (баллы)	2,6 ± 0,2	*1,2 ± 0,1**
Клиническая эффективность (баллы)		4,2 ± 0,2

Примечание: * разница показателей, по сравнению с исходными (до первого курса АСИТ), достоверна (p < 0,05).

● ***Таблица 7.*** Показатели больных САР, получавших и неполучавших превентивную коррекцию препаратом ГДГТ после двух курсов АСИТ

● ***Table 7.*** Indicators for ATS patients who received and did not receive preventive correction with GDGT after two ASIT courses

	Кол-во острых эпизодов инфекций в год	Длительность острых эпизодов (дни)	Наличие осложнений (частота встречаемости, %)
Только АСИТ	8,6 ± 0,8	6,1 ± 0,9	18,7 ± 1,1
АСИТ и ГДГТ	3,1 ± 0,1*	4,0 ± 1,9*	3,1 ± 0,2*

Примечание: * разница по сравнению с показателями после АСИТ без коррекции статистически достоверна (p < 0,05).

● ***Таблица 8.*** Клинико-аллергологические показатели больных САР, получавших и неполучавших превентивную коррекцию препаратом ГДГТ после двух курсов АСИТ

● ***Table 8.*** Clinical and allergic indicators of SAR patients who received and did not receive preventive correction with GDGT after two ASIT courses

Показатель	Только СИТ	СИТ и ГДГТ
Системные проявления поллиноза, частота встречаемости (%)	42,8+1,1	*24,0 ± 1,1
Средняя продолжительность периода обострения (мес.)	1,8 ± 0,3	*0,8 ± 0,2
Среднее количество причинно-значимых аллергенов	3,9 ± 0,2	*2,4 ± 0,3
Выраженность кожной чувствительности (баллы)	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2
Назальный титр (-lg)	1,6 ± 0,2	*0,6 ± 0,2
Выраженность назальных симптомов в ПНТ (баллы)	2,6 ± 0,2	*1,2 ± 0,1
Клиническая эффективность (баллы)	3,5 ± 0,2	*4,2 ± 0,2

Примечание: * разница, по сравнению с показателями после СИТ без коррекции, статистически достоверна (p < 0,05).

ответа, что явилось следствием превентивной иммунокоррекции.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение иммуногенеза у больных САР с сопутствующим синдромом ВИН лежит в основе недостаточной эффективности СИТ.
2. Применение иммуномодулятора ГДГТ у больных САР в сочетании с ВИН способствует восстановлению процессов интраиммунной регуляции с нормализацией эффекторных реакций врожденного и адаптивного иммунитета.
3. Превентивное использование иммуномодулятора ГДГТ у больных САР обеспечивает высокий клинический эффект СИТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Курбачева О.М. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере московского региона. *Российский аллергологический журнал.* 2014; 2: 25-31. [Ilyina N.I., Luss L.V., Kurbacheva O.M. Influence of climatic factors on the spectrum and structure of allergic diseases on the example of the Moscow region. *[Rossijskij allergologicheskij zhurnal] Russian Allergological Journal.* 2014; 2: 25-31.] (In Russ).
2. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных. *Российский аллергологический журнал.* 2014; 3: 3-10. [Kozulina I.E., Kurbacheva O.M., Ilyina N.I. Allergies today. Analysis of new epidemiological data. *[Rossijskij allergologicheskij zhurnal] Russian Allergological Journal.* 2014; 3: 3-10.] (In Russ).
3. Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит. Врачебная проблема и ее современное решение. *Медицинский совет.* 2015; 3: 84-91. [Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Allergic rhinitis. Medical problem and its modern solution. *[Medicinskij sovet] Medical Council.* 2015; 3: 84-91.] (In Russ).
4. Лусс Л. В., Михеева Г. Н., Тузлукова Е. Б. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции. *Лечащий врач.* 2013; 6: 19-20. [Luss L. V., Mikheeva G. N., Tuzlukova E. B. Secondary immune deficiency syndrome in patients with allergic diseases and methods of its correction. *[Lechashchij vrach] Consulting physician.* 2013; 6: 19-20.] (In Russ).
5. Сизякина Л.П., Пенечко Е.М. Эффективность коррекции иммунной системы при атопических заболеваниях с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Российский аллергологический журнал.* 2012; 1(1): 285-287. [Sizyakina L.P., Penechko E.M. Efficacy of immune system correction in atopic diseases with concomitant secondary immune deficiency syndrome. *[Rossijskij allergologicheskij zhurnal] Russian Allergological Journal.* 2012; 1(1): 285-287.] (In Russ).
6. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Российский аллергологический журнал.* 2015; 2: 11-14. [Sizyakina, L.P., Churyukina, E.V. Clinical and immunological characteristics of the phenotype of bronchial asthma with secondary immune deficiency syndrome. *[Rossijskij allergologicheskij zhurnal] Russian allergological journal.* 2015; 2: 11-14.] (In Russ).
7. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 7: 26-33. [Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotropic drugs: principles of use and clinical efficacy. *[Effektivnaya farmakoterapiya.] Effective pharmacotherapy.* 2017; 7: 26-33.] (In Russ).
8. Сизякина Л.П., Ягубян Р.С. Эффективность специфической иммунотерапии у больных поллинозом, осложненным синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Российский аллергологический журнал.* 2010; 1(1): 225-226. [Sizyakina L.P., Yagubyan R.S. The effectiveness of specific immunotherapy in patients with pollinosis, complicated by secondary immune deficiency syndrome. *[Rossijskij allergologicheskij zhurnal] Russian allergological journal.* 2010; 1 (1): 225-226.] (In Russ).
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Guidelines on Clinical Immunology. Diagnostics of immune system diseases: a guide for physicians. M.: GEOTAR-Media, 2009.] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77

Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты

У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

С.А. КРАСОВСКИЙ[1,2,3], Е.Л. АМЕЛИНА[1], А.В. ЧЕРНЯК[1], Е.И. КОНДРАТЬЕВА[3], Ю.В. ГОРИНОВА[4], О.Г. ЗОНЕНКО[5], Д.Ф. СЕРГИЕНКО[6], А.Р. ТАТАРСКИЙ[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, г. Москва, 11-Парковая улица, д. 32

[3] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

[4] Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119926 г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

[5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

[6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, г. Астрахань, Бакинская улица, д. 121

Информация об авторах:

Красовский Станислав Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; врач-пульмонолог 2 пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: +7 (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к.м.н., зав. лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: +7 (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – к.м.н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел: +7 (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна – профессор, д.м.н., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: +7 (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Горинова Юлия Викторовна – к.м.н., врач-педиатр отделения муковисцидоза Федерального государственного автономногое учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Зоненко Оксана Григорьевна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7 (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru

Сергиенко Диана Фикретовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gazken@rambler.ru, тел: (8512)524143.

Татарский Алексей Романович – д.м.н. профессор, руководитель образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: +7 (916) 569-23-73; e-mail: alexey.tatarsky@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Проведено неинтервенционное проспективное когортное исследование среди взрослых больных муковисцидозом, получающих муколитическую терапию комбинированным препаратом 7% раствора NaCl и 0,1% гиалуроновой кислоты (ИМН Гианеб) и 7% раствором NaCl в течение 4 и 8 недель. Материалы и методы: в исследование включено 24 больных МВ старше 18 лет, проведен сравнительный анализ респираторной функции, удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 недели терапии в группах 7% р-ра NaCl (n = 12) и ИМН Гианеб (n = 12), а также динамика данных показателей на фоне применения ИМН Гианеб в течение 8 недель (n = 12). Результаты: на 4-й неделе лечения в группе лечения ИМН Гианеб достоверно меньшее число пациентов жаловались на заложенность носа, ушей и/или скопление слизи в горле и грудной клетки, раздражение горла и неприятный вкус. Не достигнуто достоверных различий по возникновению и увеличению интенсивности кашля. Не выявлено достоверных различий между группами по показателям спирометрии.

Выводы: ИМН Гианеб в сравнении с 7% р-ром NaCl имеет лучшую переносимость у взрослых пациентов с муковисцидозом. Применение ИМН Гианеб снижает частоту и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и заложенности носа при применении в течение одного месяца.

Ключевые слова: *муковисцидоз, гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, муколитическая терапия*

Для цитирования: Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Кондратьева Е.И., Горинова Ю.В., Зоненко О.Г., Сергиенко Д.Ф., Татарский А.Р. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом. *Медицинский совет.* 2018; 21: 72-77. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0,1% hyaluronic acid

IN THERAPY OF ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Stanislav A. KRASOVSKY[1,2,3], Elena L. AMELINA[1], Alexandr V. CHERNYAK[1], Elena I. KONDRATIEVA[3], Julia V. GORINOVA[4], Oksana G. ZONENKO[5], Diana F. SERGIENKO[6], Alexey R. TATARSKY[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency": 28 Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682

[2] State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow "Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow": 32 11-Parkovaya, Moscow, 105077

[3] Federal State Budgetary Research Institution "Medical Genetic Research Center": 1 Moskvorechie, Moscow, 115478

[4] Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Bldg. 1, 2 Lomonosovsky Prospect, Moscow, 119926

[5] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova, Moscow, 117997

[6] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 121 Bakinskaya, Astrakhan, 414000

Author credentials:

Krasovsky Stanislav Alexandrovich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; a pulmonologyst, the 2nd Pulmonology Department of the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow «Pletnev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow»; Senior Researcher, the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, the Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»; tel.: +7(495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Amelina Elena Lvovna – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; tel.: +7 (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Chernyak Alexandr Vladimirovich – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; tel.: +7 (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Kondratieva Elena Ivanovna – Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, the Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»; tel.: +7(499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Gorinova Julia Viktorovna – Cand. of Sci. (Med.), a pediatrician, the Cystic Fibrosis Department, Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Zonenko Oksana Grigorievna – Assistant Professor of Tabolin Hospital Pediatrics Department of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», the Ministry of Health of Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru

Sergienko Diana Fikretovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: gazken@rambler.ru, tel.: (8512) 524143.

Tatarsky Alexey Romanovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Educational Center of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency»; tel.: +7(916) 569-23-73; e-mail: alexey.tatarsky@gmail.com

ABSTRACT

A non-interventional prospective cohort study was conducted on adult patients with cystic fibrosis, who received mucolytic therapy with 7% NaCl solution combined with 0.1% hyaluronic acid (medical product Hyaneb) and 7% NaCl solution for 4 and 8 weeks.
Materials and methods: A total of 24 CF patients over 18 years old were enrolled in the study. A comparative analysis of respiratory function, therapy satisfaction, efficacy and safety of treatment was conducted following 4 weeks of therapy in 7% NaCl Solution Group (n = 12) and MP Hyaneb Group (n = 12), and the dynamics of these parameters was assessed against the background of the use of MP Hyaneb for 8 weeks (n = 12). Results: At week 4 of treatment, a significantly smaller number of patients complained of nasal congestion, ears and or accumulation of mucus in the throat and chest, irritation of the throat and unpleasant taste in the MP Hyaneb Group. No significant differences in the onset and increase in the intensity of cough were achieved. No significant differences between the groups in terms of spirometry parameters were identified.
Findings: MP Hyaneb showed the best tolerability compared to 7% NaCl solution in adult patients with cystic fibrosis. The use of MP Hyaneb reduces the frequency and severity of irritation of the pharyngeal mucosa, cough and nasal congestion following administration for one month.

Keywords: *cystic fibrosis, hypertonic solution, hyaluronic acid, mucolytic therapy*

For citing: Krasovsky S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kondratieva E.I., Gorinova Yu.V., Zonenko O.G., Sergienko D.F., Tatarsky A.R. Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0.1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 72-77. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-72-77.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – тяжелая наследственная экзокринопатия, существенно снижающая продолжительность и качество жизни пациентов. Ведущим в патогенезе является бронхолегочное поражение, что определяется существованием порочного круга: генетически обусловленная дисфункция ионных каналов приводит к нарушению нормальной гидратации бронхиального секрета, что вызывает ретенцию патогенной микрофлоры и формирование активного нейтрофильного воспаления. В итоге прогрессирующая бронхиальная обструкция является замыкающим фактором в порочном круге, которая создает дальнейшие условия для поддержания и усиления воспаления [1, 2].

Большинство терапевтических стратегий лечения МВ созданы для разрушения этого порочного круга. Так, на коррекцию генетического дефекта направлена развивающаяся таргетная патогенетическая терапия, против патогенной микрофлоры разработаны антибактериальные стратегии, включая ингаляционную антибактериальную терапию, определенную нишу занимает противовоспалительное лечение: нестероидные противовоспалительные препараты, макролиды в субингибирующих дозах и глюкокортикостероиды [1, 2].

Существенным компонентном в лечении МВ являются мероприятия, направленные на улучшение эвакуации гнойной мокроты из респираторного тракта. Это кинезитерапия совместно с медикаментозным улучшением реологических свойств мокроты. Поиск эффективной и хорошо переносимой отхаркивающей терапии беспокоит длительное время специалистов, занимающихся МВ. Традиционно применяемые широко с 70-х годов XX века N-ацетилцистеин и амброксол в настоящее время имеют низкую доказательную базу и применяются у больных МВ все реже и реже [1, 2]. Приоритет в назначении гиперосмолярных растворов у детей, страдающих МВ, можно отдать отечественному пульмонологу Рачинскому С.В., который в актовой речи о современных проблемах пульмонологии детского возраста выделил ингаляции 2% раствора соды с 3% раствором поваренной соли как успешно применяемую муколитическую терапию (1970) [3]. Доказательная база, демонстрирующая улучшение функции легких и снижение частоты обострений, а также безопасность при ингаляциях солевого раствора сформировалась в результате ряда контролируемых исследований [4–9].

В настоящее время 7% р-р NaCl рекомендован как постоянная ингаляционная отхаркивающая терапия для пациентов с МВ [2, 10]. В России, по данным национального регистра, в 2016 г. его использовали 54,5% больных, по данным европейского регистра 2016 г., частота применения данной терапии составила в Германии и Израиле 75,7% и 70,1% соответственно [11, 12]. Однако некоторым известным ограничением постоянного лечения 7% р-ра NaCl является развитие побочных эффектов, связанных с раздражающем действием соли, таких как увеличение кашля и бронхоспазм, а также ощущение неприятного соленого вкуса раствора. Очевидно, эти побочные эффекты могут определять отказ от терапии или неполную приверженность к ней. Определенное решение проблемы плохой переносимости было найдено добавлением к 7% р-ру NaCl гиалуроновой кислоты – гликозамингликана, отвечающего за водный гомеостаз во внеклеточном матриксе. В различных in vitro и in vivo исследованиях были описаны смягчающие эффекты гиалуроновой кислоты за счет улучшения гидратации и уменьшения раздражения дыхательных путей [13–15]. В нескольких контролируемых исследованиях также было показано, что добавление 0,1% раствора гиалуроновой кислоты к 7% р-ру NaCl переносилось лучше, чем 7% р-р NaCl отдельно [16–19].

7% р-р NaCl в комбинации с 0,1% раствором гиалуроновой кислоты (Гианеб®, Кьези Фармацевтичи, Италия) был зарегистрирован в России в декабре 2015 г. Целью данного наблюдательного исследования являлась оценка приверженности лечению и удовлетворенности взрослых больных муковисцидозом изделием медицинского назначения (ИМН) Гианеб в сравнении с 7% р-ром NaCl.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось у 24 больных МВ в возрасте старше 18 лет, получающих муколитическую терапию комбинированным препаратом 7% р-р NaCl и 0,1% гиалуроновой кислоты (ИМН Гианеб®, Кьези Фармацевтичи, Италия) или 7% р-р NaCl. Исследование являлось неинтервенционным, проспективным и когортным и проводилось с июля 2016 г. по февраль 2017 г. на базе ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

Критерии включения в исследование:

- Подтвержденный диагноз МВ (дважды положительный потовый тест и/или выявление двух мутаций в гене МВ)
- Согласие участвовать в исследовании
- Способность выполнять процедуры исследования и продолжать базисную терапию
- Объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) 40–90% от должного
- Клинически стабильное состояние, определяющееся отсутствием данных за обострение бронхолегочного процесса: нарастание частоты и продуктивности кашля, повышение температуры тела, снижение легочной функции ($ОФВ_1$) на 10 и более процентов по сравнению с лучшими предыдущими данными на протяжении года.
- Назначение дорназы альфа и/или ингаляционных антибиотиков и изменение какого-либо компонента базисной терапии не менее чем за месяц до первого визита исследования.

Критерии исключения из исследования:

- Тяжелое течение заболевания: $ОФВ_1$ < 40% должного и/или включение в лист ожидания на трансплантацию легких
- Пациенты, имеющие следующие состояния: эпизод кровохарканья/легочного кровотечения за последние три месяца, инфаркт миокарда или нарушение церебрального кровообращения в прошлом, радикальное оперативное лечение или диагностированная аневризма сосудов головного мозга, аорты в течение последних трех месяцев.

- Обострение бронхолегочного процесса (см. выше критерии включения)
- Хроническое инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia complex*
- Планируемый плановый курс внутривенной антибактериальной терапии
- Ранее выявленная непереносимость гипертонического раствора NaCl

ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование длилось 8 недель. Были сформированы две группы пациентов. Группа №1. Пациенты (n = 12) в этой группе первые четыре недели исследования ингалировали 7% р-р NaCl, а следующие 4 недели – ИМН Гианеб. Группа №2. Пациенты (n = 12) в этой группе 8 недель ингалировали ИМН Гианеб. 7% р-р NaCl назначался по клиническим стандартам: ингаляции по 4,5 мл 2 раза в день. ИМН Гианеб пациенты ингалировали согласно инструкции по применению: по 5 мл 2 раза в день. Пациенты продолжали получать базисную терапию. Очные визиты к врачу были в начале исследования, через 4 и 8 недель лечения, в ходе которых оценивались функция внешнего дыхания ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ), насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2), проводилось физикальное обследование больного, пациентами заполнялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) о трудности отхождения мокроты, а также опросник удовлетворенности препаратом исследования. Визуально-аналоговая шкала включала вопросы о переносимости и эффективности терапии, где значение «0» определялось как «очень трудно», «10» – «очень легко». Между очными визитами через 2 недели проводились телефонные контакты с пациентом с целью оценки нежелательных реакций.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 недели терапии в группе №1 и №2 (после 4 недель ингаляций 7% р-ра NaCl (n = 12) и ИМН Гианеб (n = 12) соответственно) и оценена динамика показателей удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения в группе 2 (ингаляции ИМН Гианеб в течение 8 недель (n = 12)).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для обработки данных использовали методы описательной статистики. Сравнение производилось с применением U-критерия Манна – Уитни, критерия Вилкоксона, критерия Single test. Уровень достоверности считали значимым при $p<0,05$. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и/или медиана (интерквартильный размах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика. В исследование были включены 24 взрослых пациента МВ (13 мужчин), в возрасте от 19 до 49 лет, средний возраст 26,2 ± 7,2, медиана возраста 24,0 (9,0) года. Средние показатели в общем по группе составили: рост 168 ± 8,2 см, масса тела 54,3 ± 8,2, индекс массы тела (ИМТ) 19,2 ± 1,9кг/м^2, возраст установления диагноза: 9,3 ± 11,1 лет, потовый тест при установлении диагноза: 97,1 ± 29,5 ммоль/л, $ОФВ_1$ 60,0 ± 14,6% от должного, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): 86,7 ± 12,5% от должного, SpO_2 96 ± 1,0 (медиана 96 (1,0)%). В генетическом статусе доминировали «тяжелые» генотипы (75%), панкреатическая недостаточность развилась у 83,3%. Сопутствующая патология распределилась следующим образом: полипозный риносинусит – 12 пациентов (50%), аллергический бронхолегочный аспергиллез – 1 больной, сахарный диабет – 1 пациент, клинически значимого поражения печени, пневмоторакса в анамнезе, легочного кровотечения/кровохарканья и интестинальной обструкции в данной выборке отмечено не было. В структуре микробиологического профиля респираторного тракта доминирующим патогеном являлась *Pseudomonas aeruginosa*, которая выявлялась у 12 (50%) больных, *Staphylococcus aureus* определялся у 10 пациентов (41,7%), среди которых 5 больных были инфицированы *MRSA* (20,8%), инфицирование *Achromobacter sp.* отмечено у 6 (25,0%), а *Escherichia coli* у одного пациента. Большинство микроорганизмов находились в микст-инфицировании. Сравнительная характеристика групп 1 и 2 представлена в *таблице 1*. Достоверных различий между группами не выявлено.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Все пациенты закончили терапию. В ходе лечения ни у одного участника не развилось каких-либо событий, приведших к преждевременному завершению исследования, таких как обострение бронхолегочного процесса и/или очевидная непереносимость препарата.

Сравнение показателей спирометрии и кислородного статуса между группами на 4 и 8 неделях терапии представлены в *таблице 2*.

Не отмечено достоверной разницы между группами на 4-й недели терапии. Также не отмечено достоверной разницы между показателями спирометрии и кислородного статуса внутри группы между визитами 1 и 2.

Показатели функции внешнего дыхания и кислородного статуса в группе №2 на 8-й неделе лечения (визит 2) составили: $ОФВ_1$ 62,2 ± 15,2 (63,0 (22,0)) % от должного, ФЖЕЛ: 90,1 ± 12,5 (92,0 (18,0)) % от должного, SpO_2 96 (2,0)%. Не выявлено достоверной разницы по показателям спирометрии и кислородного статуса в группе 2 между визитами 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ

По опросникам о проявлении заболевания, которые заполнялись на первом визите, через 4 и 8 недель терапии, статистически достоверные различия получены через 4 недели лечения при сравнении показателей между группами лечения. На 1 визите (через 4 недели терапии) в группе №1 – 66,7% больных МВ отмечали в

● ***Таблица 1.*** Общая характеристика больных в группах 1 и 2
● ***Table 1.*** General characteristics of patients in groups 1 and 2

Показатель	Группа №1 (n = 12)	Группа №2 (n = 12)	p
Возраст, годы	24,7 ± 5,4 23,5 (8,5)	27,8 ± 8,5 24,0 (10,5)	NS
Возраст установления диагноза, годы	6,9 ± 9,5 2,6 (8,9)	11,6 ± 12,4 9,6 (16,8)	NS
Пол, м/ж	7/5	6/6	NS
«Тяжелый» генотип, n (%)	10 (83,3)	8 (66,7)	NS
«Мягкий» генотип, n (%)	2 (16,7)	4 (33,3)	NS
Панкреатическая недостаточность, n (%)	11 (91,7)	9 (75,0)	
ИМТ, кг/м2	18,9 ± 1,7 19,3 (2,9)	19,5 ± 2,1 18,8 (3,0)	NS
ФЖЕЛ, % должн.	85,5 ± 12,7 85,0 (16,3)	88,0 ± 12,6 91,2 (17,3)	NS
$ОФВ_1$, % должн.	61,2 ± 16,3 66,4 (23,3)	58,6 ± 13,2 60,9 (26,0)	NS
SpO2, %	96 (1,5)	96 (2,0)	NS
P. aeruginosa, n (%)	7 (58,3)	5 (41,7)	NS
S. aureus, n (%)	6 (50,0)	4 (33,3)	NS
MRSA, n (%)	2 (16,7)	3 (25,0)	NS
Achromobacter sp., n (%)	3 (25,0)	3 (25,0)	NS
E. coli, n (%)	1 (8,3)	-	NS
Полипозный риносинусит, n (%)	5 (41,7)	7 (58,3)	NS
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, n (%)	-	1 (8,3)	NS
Сахарный диабет, n (%)	1 (8,3)	-	NS

NS – p>0,05.

течение последних двух недель до визита заложенность носа, ушей и/или скопление слизи в горле, грудной клетке и т.п., в то время как в группе №2 только в 25,0% случаев наблюдались данные изменения (p = 0,04).

По опроснику удовлетворенности препаратом отмечалась достоверная разница между группами лечения по таким симптомам, как раздражение горла – 83,3% в группе №1 и 41,7% в группе №2 (p = 0,03), неприятный вкус – 75,0% в группе №1 и 16,7% в группе №2 (p = 0,04). По следующим показателям: возникновение и увеличение интенсивности кашля, а также изменение равновесия достоверных различий между группами №1 и №2 не выявлено: 75,0% и 50,0%, 8,3% и 16,7% соответственно.

При этом при продолжении лечения препаратом Гианеб в группе №2 на 8-й неделе терапии отмечалась некоторая тенденция к снижению количества симптомов, отмеченных на 4-й неделе лечения. Так, доля пациентов, указавших на раздражение горла и возникновение и увеличение интенсивности кашля, снизилась с 50,0% до 33,3%.

При заполнении пациентами визуально-аналоговой шкалы с вопросом «Насколько было трудно откашливать мокроту на прошлой неделе?», где значение «0» определялось как «очень трудно», «10» – «очень легко», не было продемонстрировано достоверных различий. Так, через 4 недели терапии по оценке визуально-аналоговой шкалы в группе №1 медиана показателя составила 4,0 (2,0), а в группе №2 – 5,0 (2,0). Также не было продемонстрировано различий в вопросе о приемлемости терапии: некоторые «трудности в лечении» испытывали 41,7% пациентов в группе №1 и 25,0% в группе №2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного наблюдательного исследования эффективности и переносимости муколитической терапии 7% р-ра NaCl и ИМН Гианеб среди взрослых пациентов с МВ продемонстрировали, что ИМН Гианеб имеет лучшую переносимость по сравнению с 7% р-ра NaCl: выявлена достоверная разница по таким показателям, как раздражение горла и неприятный вкус препарата. Также была отмечена некоторая тенденция к снижению выраженности симптомов при дальнейшем применении ИМН Гианеб.

Данные, полученные в нашем наблюдательном исследовании, корреспондируют с данными предыдущих рандомизированных контролируемых исследований, в которых было показано улучшение переносимости 7% р-ра NaCl при добавлении к нему 0,1% гиалуроновой кислоты [16–19]. В этих исследованиях у пациентов с МВ реже отмечалось развитие таких симптомов, как кашель, раздражение горла, соленый привкус, а также лучшая переносимость терапии, по мнению пациентов, в группе лечения комбинированным препаратом 7% р-ра NaCl и 0,1% гиалуроновой кислоты по сравнению с применением только 7% р-р NaCl. В одном из исследований из 21 пациента с МВ и непереносимостью лечения 7% р-ра NaCl 17

● ***Таблица 2.*** Показатели функции внешнего дыхания в группах 1 и 2 исходно и через 4 недели лечения
● ***Table 2.*** Indicators of respiratory function in groups 1 and 2 initially and after 4 weeks of treatment

Визит	Показатели ФВД	Группа № 1	Группа № 2	p
Визит 1	$ОФВ_1$, % должн.	61,2 ± 16,3 66,4 (23,3)	58,6 ± 13,2 60,9 (26,0)	NS
	ФЖЕЛ, % должн.	85,5 ± 12,7 85,0 (16,3)	88,0 ± 12,6 91,2 (17,3)	NS
	SpO2, %	96 (1,5)	96 (2,0)	NS
Визит 2 (через 4 недели терапии)	$ОФВ_1$, % должн.	63,0 ± 15,9 67,0 (24,0)	61,8 ± 14,6 62,0 (24,0)	NS
	ФЖЕЛ, % должн.	87,8 ± 13,9 88,0 (17,0)	89,2 ± 12,4 92,0 (17,0)	NS
	SpO2, %	96 (2,0)	96 (2,0)	NS

NS – p>0,05.

пациентов, перешедших на терапию ИМН Гианеб, смогли продолжать лечение и переносили его хорошо [18]. Вне рамок этой работы любопытным является обнаруженный нами факт очевидного протективного действия гиалуроновой кислоты в отношении снижения непереносимости ингаляций других растворов. Под нашим наблюдением были два пациента с непереносимостью тобрамицина (развитие бронхоспазма и сухого кашля), когда включение в терапию дважды в день ингаляций ИМН Гианеб привело к регрессу побочных реакций и позволило возобновить ингаляции тобрамицина [19].

В нашем исследовании ни в оной из групп не было достигнуто достоверное увеличение показателей спирометрии, что мы можем связать с малочисленностью групп, а также с возрастной особенностью выборки. Во взрослом возрасте доминирует бронхиальная обструкция, обусловленная нарастающими с годами структурными изменениями легких. Именно фиксированный характер обструкции на фоне непродолжительного лечения (4–8 недель), возможно, повлиял на результат исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что ИМН Гианеб обладает лучшей переносимостью и такой же эффективностью по сравнению с 7% р-ром NaCl, что может позволить пациентам с МВ получать эффективную муколитическую терапию с лучшей приверженностью к лечению, тем самым улучшая долгосрочный прогноз продолжительности и качества жизни пациентов МВ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Муковисцидоз. Монография под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю. М.: ИД «Медпрактика», 2014, 672с [Cystic fibrosis. Monograph under the editorship of Kapranova N.I., Kashirskaya N.Yu. M.: Medpraktika Publishing House, 2014, 672p.] (In Russ).
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под ред. Кондратьевой Е.И., Каширской Н.Ю., Капранова Н.И., М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2016. [National Consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» Under the editorship of Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I., Moscow: Company BORGES LLC, 2016.] (In Russ).
3. Рачинский С.В. Актовая речь. Современные проблемы пульмонологии детского возраста. М. 1970. Типография метроснаба. 23 с. [Rachinsky S.V. Commencement address. Modern problems of children's pulmonology. M. 1970. Metrosnab Typography. 23 p.] (In Russ).
4. Tarran R., Grubb B.R., Parsons D., et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *MolCell.* 2001;8:149-158.
5. Robinson M., Regnis J.A., Bailey D.L., King M., Bautovich G.J., Bye P.T. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J RespirCritCareMed*. 1996;153:1503-1509.
6. Robinson M., Hemming AL, Regnis JA, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52:900-903.
7. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., and Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354:241–250.
8. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J CystFibros*. 2002;1:35-37.
9. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C.P., Marks G.B., Belousova E.G., Xuan W., Bye P.T.; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group: A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:229–240.
10. Smyth A.R. et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros. European Cystic Fibrosis Society*. 2014; 13(S1): S23–S42.
11. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации, 2016 год. Под редакцией С.А. Красовского, А.В. Черняка, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, Т.Е. Гембицкой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. 64 с. [The Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry, 2016. Under the editorship of Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Gembitskaya T.E.. M.: MEDPRAKTIKA-M PH, 2018. 64 p.] (In Russ).
12. ECFS patient registry. Available at: https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro(accessed date: 19.09.2018).
13. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M., Liu M., Armand G., and Turino G.M. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *ProcSocExpBiol Med*. 2000;225:65–71.
14. Akatsuka M., Yamamoto Y., Tobetto K., Yasui T., and Ando T. Suppressive effects of hyaluronic acid on elastase release from rat peritoneal leucocytes. *J Pharm Pharmacol*. 1993;45:110–114.
15. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A., Coraux C., and Birembaut P. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue. *Matrix Biol*. 2011;30(7–8):389–395.
16. Buonpensiero P. et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther*. 2010; 27(11): 870–878.
17. Ros M. et al. Hyaluronic Acid Improves the Tolerability of Hypertonic Saline in the Chronic Treatment of Cystic Fibrosis Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2014; 27(2): 133–137.
18. Carro L.M. et al. Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis. *Med. Clin. (Barc)*. 2012; 138(2): 57–59.
19. Furnari M.L. et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: A prospective, randomized, double blind, controlled study. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2012; 6(6): 315–322.
20. Красовский С.А. Гианеб снижает непереносимость ингаляционного тобрамицина. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2017. Сборник трудов. С. 90. [Krasovsky S.A. Hyaneb to reduce intolerance to inhaled tobramycin. The 27th National Respiratory Diseases Congress, 2017. Collected papers. P. 90.] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86

Механизм действия бензидамина

НА ЛОКАЛЬНОЕ ИНФЕКЦИОННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Г.В. ПОРЯДИН, Ж.М. САЛМАСИ, А.Н. КАЗИМИРСКИЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Порядин Геннадий Васильевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74

Салмаси Жеан Мустафаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: profjms@yandex.ru

Казимирский Александр Николаевич – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74

РЕЗЮМЕ

Локальные инфекционно-воспалительные заболевания – одна из наиболее часто встречающихся в медицинской практике патологий. Например, тонзиллофарингит – заболевание, которое встречается крайне часто в рутинной практике врача. На сегодняшний день на рынке имеется множество препаратов, призванных бороться с проблемой тонзиллофарингитов, однако разные средства обладают разным набором фармакологических действий, необходимых для корректной терапии. Также в гинекологической практике одной из наиболее частых проблем являются инфекционно-воспалительные заболевания вульвы и влагалища, такие как специфические и неспецифические вульвовагиниты. Для проведения местной фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии также предлагается большое количество лекарственных средств разного механизма действия. В данном исследовании выделяются ключевые механизмы острого и хронического воспаления, на которые должны воздействовать эти лекарственные средства за счет своих фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Наибольшей совокупностью этих свойств обладает бензидамина гидрохлорид. Для него характерна выраженная противомикробная активность. Наряду с этим, он действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также грибы рода Candida, видов как albicans, так и non-albicans и позволяет бороться с этиологическим агентом инфекционно-воспалительных заболеваний. Также бензидамина гидрохлорид относится к так называемым цитокиновым НПВС, которые способны подавлять воспалительный процесс, не ингибируя ЦОГ, что, следовательно, не приводит к развитию побочных эффектов, связанных с избыточным снижением уровня простагландинов. Также рассматриваются биологические аспекты взаимодействия лекарственных средств с различными звеньями местного иммунитета, демонстрируется патогенетическое обоснование применения бензидамина гидрохлорида для локальной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов.

Ключевые слова: *бензидамин, острое местное воспаление, хроническое местное воспаление*

Для цитирования: Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Медицинский совет.* 2018; 21: 78-86. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Mechanisms of benzydamine action

AGAINST LOCAL INFLAMMATORY PROCESS

Gennady V. PORYADIN, Jean M. SALMASI, Alexander N. KAZIMIRSKY

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

Author credentials:

Poryadin Gennady Vasilievich – Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74

Salmasi Jean Mustafaevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: profjms@yandex.ru

Kazimirsky Alexander Nikolaevich – Dr. of Sci. (Bio.), Assistant Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74

ABSTRACT

Local inflammatory diseases caused by various infections are one of the most common pathologies in medical practice. For example, tonsillopharyngitis. This disease is extremely frequent for a physician's practice. There is a fair amount of drugs, which supposed to be helpful against tonsillopharyngitis, but different drugs are also not the same in their pharmacological effects. In gynecological practice, frequent diseases are specific and non-specific vulvovaginitis, which have inflammatory and infectious components. For administrating local pharmacotherapy in gynecology against inflammation, a large number of drugs with different mechanisms of action are proposed. In this study, we focused on key pathological mechanisms associated with acute and chronic inflammation, for which these drugs should be exposed by their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. The best combination of these properties is available for benzydamine hydrochloride. Benzydamine hydrochloride has a wide antimicrobic activity against bacteria and Candida spices both albicans and non-albicans strains and allows to influence on etiologic cause of the disease. Also benzydamine hydrochloride associated with «cytokine» mechanism of anti-inflammatory action, which means that he does not affect COX enzymes and it allows to avoid gastrotoxic adverse events. Also, in this work showed and discussed aspects of the interaction of benzydamine with local immune system and justification of useful usage the benzydamine for local therapy of acute and chronic inflammatory processes caused by various infections.

Keywords: *benzydamine, acute local inflammation, chronic local inflammation*

For citing: Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. Mechanisms of benzydamine action against local inflammatory process. *Meditsinsky Sovet* 2018; 21: 78-86. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – это типовой патологический процесс, распространенный в практической медицине, который развивается в ответ на местное повреждение и характеризуется альтерацией, расстройством микроциркуляции и пролиферацией, которые в конечном счете направлены на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление поврежденных им тканей. Повреждающими агентами, вызывающими воспаление, весьма часто выступают биологические факторы, в основном инфекционные. Классическим проявлением воспалительного процесса, вызванного инфекционным агентом, являются боль, гиперемия, отек и нарушение локальных функций, которые свойственны многим заболеваниям. Для подавления симптомов воспалительного процесса врачи и пациенты прибегают к использованию широкого арсенала лекарственных средств, обладающих различными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Поэтому выбор лекарственного средства требует более тщательного анализа совокупности его фармакологических свойств и характеристик. Такой подход в практической медицине повысит эффективность терапии на всех стадиях острого воспаления и обеспечит фокусное воздействие на ключевые патофизиологические маркеры хронического воспаления.

Кроме того, для повышения эффективности и безопасности местной фармакотерапии инфекционно-воспалительных процессов необходимо учитывать взаимодействие лекарственных средств с различными звеньями местного иммунитета. Это касается иммуностимулирующего влияния препаратов или, наоборот, иммуносупрессирующего. Нарушение функции звеньев местного иммунитета может приводить к серьезным дальнейшим осложнениям.

СТАДИИ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Всего выделяют три стадии воспалительного процесса: альтерацию (повреждение клеток и тканей), расстройства микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией лейкоцитов, пролиферацию (местное размножение клеток и восстановление целостности ткани). Ключевые признаки этих стадий представлены в *таблице 1*. Эти признаки характерны для наиболее распространенных инфекционно-воспалительных процессов, в частности в оториноларингологии и гинекологии.

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

При лечении инфекционно-воспалительного процесса особое место занимают местные препараты. Как правило, это бывают препараты комбинированного действия с несколькими действующими веществами в своем составе, которые относятся к разным фармакологическим группам, однако также встречаются препараты с одним действующим веществом. Для лечения инфекционно-воспалитель-

● ***Таблица 1.*** Характеристика стадий острого воспалительного процесса и их клиническое значение
● ***Table 1.*** Features of acute inflammatory process stages and their clinical significance

Стадия	Название и характеристика процесса	Симптомы и признаки
I	**Альтерация (дистрофия) – повреждение ткани, нарушение в ней питания и обмена веществ, ее структуры и функции**	
	Первичная альтерация – это изменения в ткани под действием патогенного фактора, характеризующиеся образованием и (или) высвобождением первичных медиаторов воспаления, в ответ на активность патогена. Активность патогена связана как с его вирулентными свойствами, так и с состоянием организма, например, когда он ослаблен. В таком случае респираторный вирус или бактериальная клетка инфицирует организм через слизистую оболочку. Вирус проникает внутрь клетки слизистой и достигает своей цели. Бактериальный патоген фиксируется на слизистой оболочке или осуществляет инвазию в эпителиальные клетки, где и начинает размножение [22]	• Симптомы дискомфорта • Симптомы заболевания не проявляются
	Вторичная альтерация – последствие активности первичных медиаторов воспаления на ткани и микрососуды, сопровождающееся структурными и функциональными изменениями в тканях. На этой стадии из гранул клеток высвобождаются или синтезируются вторичные медиаторы воспаления: активные формы кислорода, лизосомальные ферменты, мембраноатакующий или литический комплекс, назначение которых – разрушение и уничтожение болезнетворных микроорганизмов	• Усиление симптомов дискомфорта • Пациент испытывает сильную боль в горле и обращается к врачу
II	**Экссудация – расстройства периферического кровообращения и микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией лейкоцитов**	
	Экссудация – выделение белоксодержащей жидкости крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань. Выделившиеся в ответ на проникновение чужеродного агента различные медиаторы воспаления, например гистамин и простагландины, вызывают выраженные изменения сосудистой стенки, которые включают в себя потерю сосудистого тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки, набухание эндотелия и нарушения микроциркуляции ткани. В результате возникает отек поврежденной ткани, проявляется гиперемия, чувство дискомфорта и боль. Формируется очаг воспаления, ограниченный от здоровых тканей, что затрудняет в дальнейшем попадание туда лекарств. Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления является важнейшим процессом данной стадии острого воспаления. Она связана с адгезией лейкоцитов на эндотелии сосуда и межэндотелиальным выходом, а затем миграцией в направлении хемотаксического стимула (инфекционного агента). Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления необходима для осуществления очищения очага и последующих репаративных процессов в поврежденной ткани. Под влиянием медиаторов воспаления происходит выход лейкоцитов в очаг воспаления. Нарушения данного процесса могут привести к торможению следующей стадии острого воспаления – пролиферации	• Формируется отек • Боль
III	**Пролиферация (репарация, регенерация) – размножение клеточных элементов и восстановление целостности ткани в очаге воспаления**	
	Полная нейтрализация инфекционного агента сопровождается выздоровлением пациента. Элиминация инфекционного агента проходит внутри ткани, что требует от местных лекарственных средств особых свойств. При благоприятном течении данного процесса происходит нормализация сосудистой проницаемости и тонуса микроциркуляторных сосудов. В случае если процесс нормально не завершается, то это, в частности, приводит к гибели паренхиматозных клеток при тяжелом воспалении и отсутствии необходимой противовоспалительной терапии. Это приводит к возникновению дефекта тканей, которые заменяются соединительной тканью, за счет усиленной пролиферации фибробластов. Клинически это означает склерозирование ткани миндалин, затруднение оттока содержимого из крипт. Формируются условия для повторяющихся острых воспалительных процессов за счет нарушения естественных барьерных функций, что приводит к повторному повреждению ткани в очаге	Отсутствие симптомов и клинической картины воспаления

ного процесса в носоглотке используются антисептики, местные антимикробные препараты, анестетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), лизаты бактерий и лизоцим-содержащие препараты.

В *таблице 2* представлены основные патофизиологические проблемы, актуализация которых позволит выделить преимущества отдельных фармакологических групп на разных стадиях острого воспаления.

Таким образом, современная терапия инфекционного воспалительного процесса направлена в первую очередь на блокирование 1-й и 2-й стадий воспаления, ускорение наступления 3-й стадии острого воспаления.

Приоритет в этом случае следует отдавать местным противовоспалительным препаратам, а именно НПВС с селективным механизмом действия, имеющим наилучшую совокупность фармакодинамических и фармакокинетических свойств, при этом обладающих высоким профилем безопасности.

Помимо контроля за медиаторами воспаления, важно осуществлять местный медикаментозный контроль за персистенцией инфекционного агента. Он играет важнейшую роль в развитии затяжного течения острого воспаления и возможной хронизации процесса. Поэтому своевременная элиминация инфекционного агента является важнейшей задачей при лечении инфекционного воспаления. К сожалению, типичные антисептики для решения данной задачи недостаточно эффективны, несмотря на свой широкий антимикробный спектр.

Это связано с особенностью их фармакокинетических свойств – плохой всасываемостью в ткани, где как раз и необходимо создавать необходимые тканевые концентрации. При формировании же очага воспаления это важнейшее свойство, которым должен обладать препарат, т. к. сам патоген, как правило, находится в центре очага воспаления, который к тому же изолирован из-за нарушения микроциркуляции (при остром воспалении) или клет-

ками хронического воспаления (эпителиоидные клетки, макрофаги). Абсорбция же на поверхности слизистой, характерная для антисептических и местных антимикробных препаратов, создает там терапевтические концентрации препаратов, что может подавлять некоторые естественные барьерные функции, например баланс нормальных микробных ассоциаций, ограничивающих распространение высоковирулентных патогенов. Эта барьерная функция свойственна как хорошо изученным Lactobacillus spp., так и некоторым другим представителям грамположительной флоры. Например, S. mitis, представитель нормальной микрофлоры, стимулирует местную иммунную систему к выработке IgA-подобных веществ, нейтрализующих S. pneumoniae, наиболее распространенного респираторного возбудителя [1, 2]. Аналогичные защитные свойства демонстрирует и S. epidermidis в нормальных концентрациях, в которых он не проявляет вирулентные свойства, а, наоборот, препятствует формированию биопленок со стороны более опасного S. aureus. К тому же он подавляет активность вируса гриппа А. Таким образом, нарушение баланса нормальных микробных ассоциаций может негативно влиять на местный иммунный статус пациента, осложняя течение инфекционного процесса [3, 4].

Таблица 2. Актуальность влияния ряда действующих веществ на стадии острого инфекционного воспаления
Table 2. Topicality of the influence of some active substances at the stage of acute infectious inflammation

Стадия	Симптомы и признаки	Патофизиологические процессы	Актуальный препарат	Особенности препарата
I	**Альтерация**			
	Первичная альтерация			
	• Симптомы дискомфорта. • Симптомы заболевания не проявляются (инкубационный период при ОРВИ от 1 до 15 суток)	Внедрение патогена в организм, проникновение в здоровую клетку слизистой (вирус), адгезия или инвазия в эпителиальные клетки (бактерии и пр.). Высвобождение *первичных медиаторов воспаления* (гистамин, ацетилхолин и др.) в ответ на активность патогена	1. Антисептик. 2. Местный антимикробный препарат. 3. Селективные НПВС	Некоторые антисептики действуют на вирусы только первые 12 ч до их проникновения в клетку [23] и не останавливают репликацию вируса [24]. Пациент за это время еще не знает об инфицировании
	Вторичная альтерация			
	• Усиление симптомов дискомфорта. • Пациент испытывает сильную боль в горле или зуд, боль, жжение в интимной зоне • Более 12 ч с момента проявления заболевания • Пациент обращается к врачу	Высвобождение из гранул клеток или синтез *вторичных медиаторов воспаления:* активные формы кислорода, лизосомальные ферменты, мембраноатакующий или литический комплекс, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены), цитокины (ФНО-альфа и ИЛ-1)	1. Классические НПВС. 2. Селективные НПВС. 3. Анестетики	1. Классические НПВС часто вызывают побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта. 2. Некоторые анестетики, наоборот, могут провоцировать развитие отека, например лидокаин. Выделяются селективные НПВС, избирательно блокирующие ЦОГ-2 и за счет этого подавляющие синтез ПГЕ2 только в зоне воспаления, не оказывая побочного действия на ЖКТ и ССС. Кроме того, они селективно ингибируют провоспалительные цитокины [5]
II	**Экссудация**			
	• Дискомфорт. • Боль. • Отек	Выход белоксодержащей жидкости крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань. Потеря сосудистого тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки, набухание эндотелия и нарушение микроциркуляции в ткани под действием медиаторов воспаления, отек поврежденной ткани. Выход лейкоцитов из сосудов, формирование очага воспаления	1. Кортикостероидные препараты. 2. Анестетики. 3. Классические НПВС. 4. Селективные НПВС	1. Кортикостероидные препараты подавляют все звенья местного иммунитета, снижая резистентность организма к инфекционным агентам. Это может спровоцировать развитие хронического воспаления впоследствии. 2. Анестетики снижают болевые ощущения, но не влияют на остальные проявления воспаления. 3. Классические НПВС имеют ограничения по длительности применения и наличию системных побочных эффектов, касающихся сердечно-сосудистой системы, ЦНС, а также ряд ограничений к применению у беременных в гинекологической практике. 4. Предпочтительнее выбор «селективных» НПВС
III	**Пролиферация (репарация)**			
	• Отсутствие симптомов и клинической картины воспаления. • Более 48 ч с момента проявления заболевания	Восстановление участков пораженной ткани, полная элиминация патогена, стабилизация цитокинового уровня	Селективные НПВС	Стадия репарации возникает позднее 3 суток, что является ограничением к применению некоторых классических НПВС

Оптимальной совокупностью фармакодинамических и фармакокинетических свойств обладает бензидамина гидрохлорид (бензидамин) [5]. С одной стороны, блокируя синтез и дальнейшее выделение медиаторов воспаления, этот препарат тормозит развитие осложнений на всех стадиях воспаления. С другой стороны, за счет последовательного воздействия на воспаление бензидамин облегчает собственное поступление в очаг воспаления, где формирует необходимую концентрацию, достаточную для развития бактерицидного эффекта и предупреждения дальнейших хронических инфекционно-воспалительных осложнений.

Способность бензидамина подавлять продукцию интерлейкина-1 и других цитокинов в зоне воспаления снижает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах и ослабляет другие провоспалительные цитокин-индуцированные эффекты, что существенно усиливает его противовоспалительный эффект [5]. Клинически это может означать сокращение длительности острого воспалительного процесса и наступление фазы восстановления.

Бензидамин и патофизиологические процессы при остром воспалении

- Особенности метаболизма и выделения: высокая проницаемость в воспаленные ткани, отсутствие связи с белками крови, неактивные метаболиты, низкая способность к межлекарственному взаимодействию и системным побочным эффектам [5].
- Концентрации в тканях соответствуют терапевтическим концентрациям: тканевые концентрации бензидамина во влагалище в течение фармакотерапии соответствуют концентрации, необходимой для противовоспалительной активности [5, 6].
- Антимикробное действие: широкий антибактериальный и противогрибковый спектр, включая воздействие как на планктонные клетки микроорганизмов, так и на микроорганизмы под зрелыми биопленками [5].
- Противовоспалительное действие: данные, полученные на животных, клинические данные, влияние на конечный метаболизм арахидоновой кислоты, в частности простагландины, влияние на уровни цитокинов [5].
- Особое значение имеет двойной обезболивающий механизм действия бензидамина. Частично молекула демонстрирует местные анестезирующие свойства за счет входящего фрагмента местного анестетика, а также имеет противовоспалительное действие, умеренно подавляя синтез простагландинов и провоспалительных цитокинов [5].

Бензидамин и патофизиологические процессы при хроническом воспалении

- Сочетание противовоспалительного и антимикробного эффектов обеспечивает эффективную элиминацию инфекционного агента непосредственно в очаге воспаления, а не только на поверхности слизистой.
- Способность подавлять синтез ИЛ-1 и ФНО-α препятствует излишнему вовлечению в воспалительный процесс моноцитов/макрофагов и других клеток хронического воспаления. Важно отметить, что моноциты/макрофаги не только являются самыми эффективными фагоцитами, но и выполняют секреторную функцию, состоящую в синтезе и выделении ферментов (кислые гидролазы и нейтральные протеиназы), компонентов комплемента, ингибиторов ферментов, компонентов межклеточного матрикса, биологически активных липидов (простагландинов и лейкотриенов), т. е. соединений, способствующих поддержанию процесса воспаления.
- Стимулятором воспаления могут выступать не только живые микробные клетки, которые требуют антимикробного действия местных препаратов, но и фрагменты их клеточной стенки, которые являются провоцирующим фактором для провоспалительных систем организма (Toll-like-рецепторы, например, TLR 4 взаимодействует с LPS микроорганизмов).
- При замещении нейтрофилов, которые характерны для острого воспаления, на мононуклеарные клетки (лимфоциты – моноциты) происходит переход в хроническое течение воспалительного процесса. Соответственно, высокий местный уровень фактора некроза опухоли альфа, ИЛ-1 способствуют переключению процессов с острого в хронический, а также при наличии хронического воспалительного процесса – появлению дополнительных осложнений за счет превращения макрофагов в эпителиоидные клетки, а также их слиянию в гигантские многоядерные клетки, присутствие которых характерно для многих очагов хронического воспаления.
- Фрагменты клеточной стенки уже нейтрализованного микроорганизма могут приводить к привлечению мононуклеарных клеток в очаг воспаления, активации макрофагов и лимфоцитов в очагах хронического воспаления, развитию процессов антигенной презентации и активации лимфоцитов, где ключевую роль играет ИЛ-1. Соответственно, важнейшим клиническим значением будет снижение уровня местного ИЛ-1 для прерывания хронического воспалительного процесса.

Патогенетическое обоснование применения бензидамина при хроническом воспалении в оториноларингологии

1. Препарат обладает широким антимикробным спектром, воздействует на 110 штаммов бактериальных и грибковых микроорганизмов. В том числе препарат влияет на планктонные клетки широкого спектра микроорганизмов [8]. За счет своих физико-химических свойств бензидамин способен проникать в ткани миндалин и крипты, оказывая действие непосредственно в очаге воспаления в отличие от классических антисептиков.
2. Бензидамин, относящийся к НПВС селективного действия, в отличие от классических НПВС, обладает высоким профилем безопасности, в связи с чем он не имеет системных побочных эффектов, факторов межлекарственного взаимодействия (метаболиты в крови не активны, не связываются с белками крови), а также у него отсутствуют ограничения по длительности применения более 3 дней.

3. За счет ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-1 препарат способствует снижению инфильтрации миндалин лейкоцитами. Медиаторы воспаления вызывают синтез молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток в зоне воспаления, что вызывает прикрепление лейкоцитов к сосудистой стенке с их последующим выходом в очаг воспаления. Активированные лейкоциты способствуют повреждению окружающих нормальных тканей, которые замещаются соединительной.
4. Снижая продукцию цитокинов, бензидамин тормозит чрезмерный выход лейкоцитов в очаг воспаления, тем самым уменьшая развитие отека и других признаков воспаления, что создает ограничения микроциркуляции и адекватной трофики тканей. Клинически это означает восстановление нормального оттока устья или просветов лакун, стенозированных ранее. При запущенном хроническом процессе в результате рубцевания устья лакун часто становятся непроходимыми, лакуны не опоражниваются и расширяются накапливающимся содержимым, превращаясь в закрытые очаги инфекции, поддерживающие воспалительный процесс.

Патогенетическое обоснование применения бензидамина при остром воспалительном процессе в гинекологии

Вульвовагинит и бактериальный вагиноз – это распространенные инфекционно-воспалительные заболевания в гинекологической практике. В лечении таких пациенток ведущее место занимают препараты местного действия, обеспечивающие повышение эффективности терапии при высоком профиле безопасности.

При воспалительных заболеваниях вульвы и влагалища также отмечается повышение синтеза ФНО-альфа и ИЛ-1, в т. ч. и у беременных пациенток [9–11]. Повышенный цитокиновый фон, высокая активность G. vaginalis на фоне дополнительной супрессии нормальной микрофлоры влагалища антисептиками могут провоцировать быструю гибель нормальных клеток слизистой в зоне воспаления в результате процесса пироптоза [12, 13].

На фоне повышения местной продукции ИЛ-1 оставшиеся колонии лактобактерий дополнительно супрессируются и перестают образовывать перекись водорода (H_2O_2). Таким образом, изменяется pH среды влагалища, ограничивается возможность лактобактерий тормозить рост G. vaginalis и прочих микроорганизмов [14–17]. Данный процесс представлен схематично на *рисунке*.

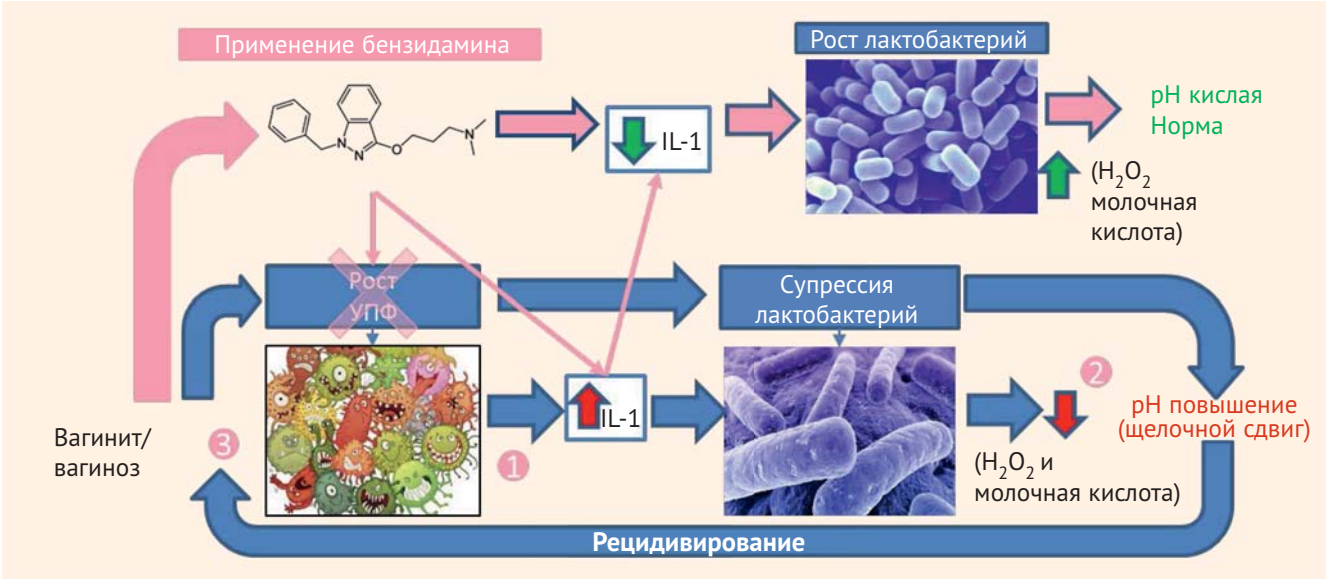
Таким образом, на основании современного представления о роли элементов воспаления в развитии бактериального вагиноза ключевым фактором местной медикаментозной терапии становится наличие у лекарственного средства селективного противовоспалительного действия в сочетании с антимикробным эффектом:

Исходя из представленных на отечественном фармацевтическом рынке действующих веществ и их комбинаций в готовых лекарственных формах, особое место занимает бензидамин.

Бензидамин обладает широким антимикробным спектром, при этом концентрации в готовой лекарственной форме препарата превышают МПК для возбудителей в 2–5 раз [8, 18]. Важно отметить, что стойкое антимикробное действие наступает через 2 мин после контакта бензидамина с патогеном во влагалище, а контроль роста показывает его отсутствие через 10 мин после контакта с микроорганизмом, т. е. тогда, когда препарата уже нет во влагалище [17].

1. Бензидамин в отличие от классических НПВС обладает высоким профилем безопасности. За счет этого он не имеет системных побочных эффектов, факторов меж-

● ***Рисунок.*** Схема подавления Lactobacillus от действия G. vaginalis за счет воздействия цитокинов
● ***Figure.*** The scheme of inhibition of Lactobacillus by G. vaginalis due to cytokines action



лекарственного взаимодействия (метаболиты в крови не активны, не связываются с белками крови) и разрешен к применению с 0 лет и у беременных пациенток (гинекологические лекарственные формы).

2. За счет блокады синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-альфа [5] препарат снижает местные проявления воспаления, тормозит образование инфламмасом, которые и формируют хроническое воспаление, сопровождающееся пироптозом, процессом, стимулированным патогеном и запущенным ИЛ-1. Тем самым соблюдается основное условие восстановления организма – успешное завершение острой стадии воспаления.
3. За счет селективного подавления ИЛ-1 бензидамин выключает ключевое супрессивное звено, действующее на синтез H_2O_2 лактобактериями. При этом бензидамин имеет уникальное свойство изменять свою антимикробную активность при изменении pH. Со снижением уровня ИЛ-1 и концентрации патогенов на фоне антимикробного действия бензидамина лактобактерии из неактивного состояния начинают восстанавливать свои функции, что приводит к изменению pH в сторону кислой среды (около 5 pH). На фоне нормализации pH и отсутствия патогенной микрофлоры бензидамин снижает свою антимикробную активность, никак не ограничивая рост лактобактерий, но при этом, в случае появления патогенной флоры, которая повышает pH, его антимикробная активность обратно увеличивается [17]. Кроме того, отмечено, что минимальная ингибирующая концентрация бензидамина по отношению к некоторым лактобактериям составляет около 20 000 мкг/мл, что превышает в 20 раз терапевтическую концентрацию гинекологического раствора [8].
4. Важнейшим фактором эффективной антимикробной терапии является приверженность пациента. Наличие беспокоящих пациента симптомов зачастую руководит им отказаться от назначенного лечения и сделать ложный вывод о ее неэффективности.
5. Применение бензидамина в комбинации со свечами показало, что пациентки не отказывались от лечения и полностью следовали назначениям врача. В группе, где была монотерапия свечами, отмечался высокий процент пациентов, отказавшихся от лечения или не прошедших курс полностью. Это объясняется способностью бензидамина снижать все симптомы дискомфорта у пациентки уже через 20 минут после первого применения по сравнению со свечами, которые дают удовлетворенность пациенткам только к 1—2-м суткам лечения. Данные продемонстрированы в ряде отечественных и зарубежных исследований, в т. ч. и в послеродовом периоде [19–21].

Таким образом, бензидамин важно применять как практический инструмент для быстрого снятия симптомов бактериального вагинита, повышающий комплаентность лечения даже за короткий, 3–5-дневный, курс применения.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ЛЕЙКОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА

Важнейшим свойством подобных препаратов, помимо широкого антимикробного спектра и противовоспалительного действия, является их влияние на клетки врожденного и адаптивного иммунитета в зоне воспаления. Однако в имеющейся литературе информации по вопросу влияния местных антимикробных препаратов мы не обнаружили.

Среди клеток, обеспечивающих защиту организма в зоне воспаления, важнейшее значение имеют лимфоциты и нейтрофилы. Нейтрофилы являются классическими фагоцитами, а лимфоциты – главные клетки иммунной системы. Повреждение этих клеток в зоне воспаления лекарственными препаратами может существенно ослабить резистентность тканей к внедрению инфекционных агентов. Для изучения влияния местных антисептических препаратов на клетки врожденного и адаптивного иммунитета была проведена экспериментальная работа, в которой изучалось воздействие бензидамина и бензилдиметил аммония хлорида моногидрата в виде готового лекарственного препарата на жизнеспособность лимфоцитов периферической крови человека методом исключения трипанового синего при кратковременной инкубации. Результаты представлены в *таблице 3*.

В контроле гибель лимфоцитов составила не более 2,5%, аналогичные показатели были получены и для низких концентраций бензидамина. В высокой концентрации (неразведенный рабочий раствор) бензидамин вызывал гибель 5% мононуклеарных клеток. А для бензилдиметил аммония хлорида моногидрата этот показатель составил 25%, или четвертую часть всех лимфоцитов.

● ***Таблица 3.*** Влияние бензидамина и бензилдиметил аммония хлорида моногидрата на жизнеспособность мононуклеарных клеток крови здоровых доноров
● ***Table 3.*** Effect of benzydamine and benzyldimethyl ammonium chloride monohydrate on the viability of mononuclear blood cells of healthy donors

Препараты	M ± m	Достоверность отличия от контроля
Контроль (физиологический раствор)	1,97 ± 0,13%	
Бензидамин 0,015%	1,72 ± 0,19%	p > 0,05
Бензидамин 0,075%	1,42 ± 0,14%	p > 0,05
Бензидамин 0,15%	5,17 ± 0,38%	p < 0,001
Бензилдиметил аммония 0,001%	1,92 ± 0,15%	p > 0,05
Бензилдиметил аммония 0,05%	14,87 ± 1,67%	p < 0,001
Бензилдиметил аммония 0,01%	23,71 ± 1,41%	p < 0,001

Таким образом, бензидамин в рабочей концентрации не оказывал токсического влияния на лимфоциты периферической крови в отличие от бензилдиметил аммония хлорида моногидрата, вызвавшего гибель 25% лимфоцитов.

Во второй серии экспериментов изучалось воздействие бензидамина в виде готового лекарственного препарата (0,15%) на нейтрофилы здоровых людей и пациентов с воспалительным процессом в брюшной стенке. В эксперименте использовались те же контрольные исследования. Определяли функциональное состояние кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов (тест с нитросиним тетразолием – НСТ-тест).

Исследования с нейтрофилами крови здоровых людей показали, что исходное количество НСТ-позитивных нейтрофилов в крови у здоровых людей составляло 6,05 ± 0,51%. Такой уровень НСТ-позитивных нейтрофилов характерен для подострого или хронического воспалительного процесса. После добавления к исходному уровню НСТ-позитивных нейтрофилов бензилдиметил аммония хлорида моногидрата 0,01% их количество увеличилось до 14,21 ± 1,72%. А при добавлении бензидамина отмечалось их снижение с 6,05 ± 0,51% до уровня 1,74 ± 0,45%.

Увеличение количества НСТ-положительных нейтрофилов в контроле 2 может быть объяснено увеличением активности NADPH-оксидазной системы и активной генерацией супероксиданион-радикала (O_2), активной формы кислорода (АФК), которые, в свою очередь, связаны с повреждением не только патогенов, но и здоровой ткани. Под влиянием бензидамина происходил обратный эффект: количество НСТ-положительных нейтрофилов снижалось, что указывает на торможение NADPH-оксидазной системы нейтрофилов у здоровых доноров и предотвращение поражения здоровых тканей (липидов, белков и нуклеотидов ткани).

Снижение количества НСТ-положительных нейтрофилов крайне важно при хроническом воспалительном процессе. Постоянная генерация АФК приводит к нарушениям структуры и качеству нормальной ткани, что затрудняет микроциркуляцию и нормальную функцию местного иммунитета. В конечном итоге это приводит к осложненному и постоянно персистирующему процессу.

Для оценки влияния препарата бензидамин на НСТ-положительные нейтрофилы при остром воспалительном процессе была использована кровь пациентов с абсцессом брюшной полости. В контроле количество НСТ-положительных нейтрофилов составляло 41,78 ± 2,00%. Под влиянием бензилдиметил аммония хлорида моногидрата количество нейтрофилов, активированных воспалением, снизилось до 19,43 ± 1,09%, под влиянием бензидамина количество нейтрофилов, активированных воспалением, снизилось идентично – до 20,22 ± 0,97%.

Однако, несмотря на идентичность количественного снижения уровня нейтрофилов под влиянием бензилдиметил аммония хлорида моногидрата и бензидамина, качественная характеристика этого процесса у двух препаратов была разной. Под действием бензилдиметил аммония хлорида моногидрата сокращение нейтрофилов связано исключительно с ингибированием NADPH-оксидазной системы, что снижало их активность, но не влияло на уровень АФК, а также не стимулировало процесс дегрануляции, т. е. высвобождения необходимых антимикробных ферментов нейтрофилов, разрушающих инфекционные агенты. К этим ферментам относятся миелопероксидаза, лактоферрин, антимикробные катионные пептиды (дефенсины, кателицидины) и др.

Бензидамин же, наоборот, значимо не влиял на NADPH-оксидазную систему, а стимулировал нейтрофилы к дегрануляции и усилению естественного антимикробного действия нейтрофилов – важнейших клеток иммунной системы. Такой вывод подтверждается на основании изучения микропрепаратов нейтрофилов, предварительно инкубированных с бензидамином и содержащих большое количество клеточного детрита. Этот внеклеточный материал как раз и представляет собой остатки нейтрофилов после их дегрануляции.



ВЫВОДЫ

Высокая эффективность препаратов местного действия для лечения местных инфекционно-воспалительных заболеваний может быть достигнута при соответствии лекарства следующим требованиям:

1. Сочетание антисептических и противовоспалительных свойств.
2. Максимальная устойчивость к влиянию механизмов резистентности микроорганизмов.
3. Способность проникать в очаг воспаления в необходимых концентрациях.
4. Способность активировать звенья местного иммунитета.

По совокупности известных свойств бензидамина данный препарат воздействует на все стадии острого инфекционно-воспалительного процесса, обладает иммуногенными свойствами за счет одновременной стимуляции местного иммунитета, при этом повреждая лимфоциты, а также имеет высокую способность проникать в охваченные различными воспаленными процессами ткани.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daifalla N., Cayabyab M.J., Xie E., Kim H.B., Tzipori S., Stashenko P., Duncan M., Campos-Neto A. Commensal Streptococcus mitis is a unique vector for oral mucosal vaccination. *Microbes Infect.* 2015 Mar; 17(3): 237-242. doi: 10.1016/j.micinf.2014.11.002.
2. Engen SA., Rukke H.V., Becattini S., Jarrossay D., Blix I.J., Petersen F.C., Sallusto F., Schenck K. The Oral Commensal Streptococcus mitis Shows a Mixed Memory Th Cell Signature That Is Similar to and Cross-Reactive with Streptococcus pneumoniae. *PLoS One*. 2014 Aug 13; 9(8):e104306 doi: 10.1371/journal.pone.0104306.
3. Iwase T., Uehara Y., Shinji H., Tajima A., Seo H., Takada K., Agata T., Mizunoe Y. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010 May 20;465(7296):346-9. doi: 10.1038/nature09074.
4. Chen H.W., Liu P.F., Liu Y.T., Kuo S., Zhang X.Q., Schooley R.T., Rohde H., Gallo R.L., Huangb C.H. Nasal commensal Staphylococcus epidermidis counteracts influenza virus. *Sci Rep*. 2016 Jun 16; 6:27870. doi: 10.1038/srep27870.
5. Quane P.A., Graham G.G., Ziegler J.B. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. 1998; 6(2): 95-107 doi: 10.1007/s10787-998-0026-0.
6. Maamer M., Aurousseau M., Colau J.C. Concentration of benzydamine in vaginal mucosa following local application: an experimental and clinical study. *Int J Tissue React.* 1987;9(2):135-45.
7. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., KrishnaSwetha G., Kumar P.U., Rao D.M., Balakrishna N., Annapurna V. Cervicovaginal inflammatory cytokines and sphingomyelinase in women with and without bacterial vaginosis. *Am J Med Sci.* 2012 Jul;344(1):35-9 doi: 10.1097/MAJ.0b013e318235597b.
8. Слукин П.В., Фурсова Н.К., Брико Н.И. Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделеннных от людей в России и Испании. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018 №6. [Slukin P.V., Fursova N.K., Briko N.I. Antibacterial activity of benzydamine hydrochloride against clinical isolates of bacteria isolated from people in Russia and Spain. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika.* 2018; 6] (In Russ).
9. Marconi C., Santos-Greatti M.M., Parada C.M., Pontes A., Pontes A.G., Giraldo P.C., Donders G.G., da Silva M.G. Cervicovaginal levels of pro-inflammatory cytokines are increased during chlamydial infection in bacterial vaginosis but not in lactobacilli-dominated flora. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jul;18(3):261-5. doi: 10.1097/LGT.0000000000000003.
10. Santos-Greatti M.M.V., da Silva MG, Ferreira CST, Marconi C. Cervicovaginal cytokines, sialidase activity and bacterial load in reproductive-aged women with intermediate vaginal flora. *J Reprod Immunol*. 2016 Nov; 118:36-41. doi: 10.1016/j.jri.2016.08.005.
11. Ferreira C.S., Marconi C., Parada C.M., Duarte M.T., Gonçalves A.P., Rudge M.V., Silva M.G. Bacterial vaginosis in pregnant adolescents: proinflammatory cytokine and bacterial sialidase profile. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2015 Nov-Dec;133(6):465-70 doi: 10.1590/1516-3180.2014.9182710.
12. Vick E.J., Park H.S., Huff K.A., Brooks K.M., Farone A.L., Farone M.B. Gardnerella vaginalis triggers NLRP3 inflammasome recruitment in THP-1 monocytes. *J Reprod Immunol.* 2014 Dec; 106:67-75. doi: 10.1016/j.jri.2014.08.005
13. Broz P. Immunology: Caspase target drives pyroptosis. Nature. 2015 Oct 29;526(7575):642-3 doi : 10.1038/nature15632
14. Kremleva E.A, Bukharin O.V. Effect of IL-1beta on growth properties of vaginal microsymbionts. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2013 Jul-Aug;(4):65-9.
15. Mitchell C., Fredricks D., Agnew K., Hitti J. Hydrogen Peroxide-Producing Lactobacilli Are Associated With Lower Levels of Vaginal Interleukin-1β, Independent of Bacterial Vaginosis. Sex Transm Dis. 2015 Jul;42(7):358-63. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000298.
16. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. Curr Opin Infect Dis. 2013 Feb;26(1):86-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835c20cd.
17. Molinari G.L., Andreoni S., Fortina G. Attivita battericida e fungicida in vitro di benzidamina cloridrato. Microbiol.Med. 1993;8(20:180-3).
18. Prats G. Determination of Benzydamine antibacterial activity against clinical strains: an in vitro study. Servicio de Microbiologia, Hospital de Sant Pau, 08025 Barcelona, 2001, study of Angelini ACRAF S.p.A. #8655U01.
19. Czajka R., Torbè A. Assessment of the efficacy of benzydamine (Tantum Rosa) in form of vaginal of perineal complaints in the early puerperium. *Pol J Gyn Invest.* 2001; 4(2):99-105.
20. Обоскалова Т.А. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Тагинцева М.Л. Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей у женщин и пути их коррекции. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2012; 5: 6-10. [Oboskalova T.A., Kononova I.N., Voroshilova E.S., Tagintseva M.L. [Characteristics of modern infectious processes of urogenital tract in women and the ways of their corrections] Osobennosti sovremennogo techenija infekcionnyh processov polovyh putej u zhenshhin i puti ih korrekcii. [Efficient pharmacotherapy. Cyesiology and gynecology.] *Jeffektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i Ginekologija.* 2012; 5: 6-10] (In Russ).
21. Кузьмин В.Н. Принципы ведения родильниц в раннем послеродовом периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2010; 9(6): 47-51. [Kuz'min V.N. [Principles of caring maternity patients in early postpartum period] Principy vedenija rodil'nic v rannem poslerodovom periode. [Questions of gynecology, cyesiology and perinatology] *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2010; 9(6): 47-51] (In Russ).
22. Y. Terao. The virulence factors and pathogenic mechanisms of Streptococcus pyogenes. *Journal of Oral Biosciences* 54 (2012) 96–100.
23. Агафонов А. П. и др. Изучение in vitro антивирусных свойств Мирамистина в отношении вируса гриппа подтипов H3N2 и H5N1. *Антибиотики и химиотерапия.* 2005; 50(12): 9-11. [Agafonov A. P., et al. An in vitro study of the anti-viral properties of Miramistin against influenza A viruses (H3N2 and H1N1). *Antibiotiki i Khimioterapia.* 2005; 50 (12): 9-11] (In Russ).
24. Дерябин П.Г., Галегов Г.А. Изучение противовирусных свойств препарата ГЕКСОРАЛ® in vitro в отношении ряда вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции и герпес. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 9: 72-7. [Deryabin P.G., Galegov G.A. An in vitro study of the antiviral properties of HEXORAL® against viruses that cause acute respiratory infections and herpes. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny.* 2015; 9: 72-7] (In Russ).

ФАКТ plus 2019

4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

ФАКТ PLUS МОСКВА

21–23 марта 2019 года, Москва, отель «Золотое кольцо»

www.anticoagulants.ru



DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-88-94

Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы

У ПОДРОСТКОВ МУЖСКОГО ПОЛА

Т.А. ЖАДОВА, М.В. ТАРАСОВА
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Пушкина, 85

Информация об авторах

Жадова Таисия Алекеевна – к.м.н., главный внештатный аллерголог Министерства здравоохранения Пермского края, заведующая отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»; тел.: +7 (342) 239-29-08
Тарасова Мария Васильевна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»; тел.: +7 (342) 239-29-08 mariya_zaikina_mz@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить клинико-функциональные особенности БА у молодых мужчин призывного возраста. Методы. Обследовано 346 мужчин в возрасте 16–28 лет (средний возраст 18 ± 1,7 лет). Протокол обследования соответствовал алгоритму «Медицинское освидетельствование юношей и призывников с бронхиальной астмой» 2008 г. Всем пациентам проведено общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование, функциональное исследование легких с оценкой обратимости бронхиальной обструкции. Результаты. Диагноз БА был подтвержден у 283 пациентов, а 23 (8,1%) установлен впервые. У 277 (97,9%) юношей выявлена легкая степень БА. Большинство пациентов – 240 (84,8%) – находились в фазе ремиссии заболевания, у 5 (1,8%) ремиссия стойкая. У абсолютного большинства обследованных – 261 (92,2%) человек – БА была аллергической с преобладанием легкой интермиттирующей – 209 больных (73,8%). Симптомы аллергического ринита отмечали 198 (70%) пациентов с аллергической БА и 85 (30%) пациентов со смешанной формой астмы. Самыми распространенными аллергенами оказались домашняя пыль, библиотечная пыль. Отягощенную наследственность по БА и/или атопии имели 68,2%. У большинства обследованных (79,9%) не выявлено значимых изменений ФВД, однако, положительные результаты теста с β2-агонистом получены у 172 (60,8%) пациентов. На момент обследования противоастматическую базисную терапию получали 56 (19,8%) пациентов, остальные использовали лишь бронхолитики. Замена монотерапии бронхолитиком короткого действия комбинацией его с ИГКС в качестве вспомогательной терапии для пациентов на ступени 1 или 2 GINA обеспечивает раннее и регулярное введение базисного препарата и устраняет проблему чрезмерной зависимости от бронхолитиков быстрого действия. Заключение. У юношей, страдающих БА, доминирует аллергический фенотип заболевания с преобладанием легких форм. Лечение фиксированной комбинацией беклометазон/сальбутамол 250 мкг/100 мкг (СабаКомб®) может увеличить комплайнс, повысить эффективность терапии и снизить риск обострений БА.

Ключевые слова: *легкая бронхиальная астма, юноши, диагностика легкой астмы, терапия легкой астмы*

Для цитирования: Жадова Т.А., Тарасова М.В. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола. *Медицинский совет.* 2018; 21: 88-94. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-88-94.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and functional features of bronchial asthma

AMONG MALE ADOLESCENTS

Taisiya A. ZHADOVA, Mariya V. TARASOVA
Perm regional clinical hospital, Russia, 614990, Perm, Pushkin street, 85.

Author credentials:

Zhadova Taisiya Alekeevna – Cand. of Sci. (Med.), Chief External Allergist of Perm Regional Ministry of Health, Head of Allergology and Immunology Department, State Budgetary Institution of Perm Regional Health Care Awarded the «Sign of Honour» Order «Perm Regional Clinical Hospital»; tel.: +7 (342) 239-29-08
Tarasova Maria Vasilievna – Cand. of Sci. (Med.), Chief External Allergist of Perm Regional Ministry of Health, Head of Allergology and Immunology Department, State Budgetary Institution of Perm Regional Health Care Awarded the «Sign of Honour» Order «Perm Regional Clinical Hospital»; tel.: +7 (342) 239-29-08 mariya_zaikina_mz@mail.ru

ABSTRACT

The study is aimed at studying the clinical and functional features of BA in young men of military age. Methods. A total of 346 men aged 16–28 years (mean age 18 ± 1.7) were examined. The examination protocol corresponded to the algorithm "Medical Examination of Young Men and Draftees with Bronchial Asthma" in 2008. All patients underwent a general clinical and specific

allergological examination, a functional lung examination assessing the reversibility of bronchial obstruction. Results. The diagnosis of BA was confirmed in 283 patients, and newly diagnosed in 23 (8.1%) patients. The mild BA was identified in 277 (97.9%) young men. The majority of patients - 240 (84.8%) - were in the remission phase of the disease, and 5 (1.8%) of them had a sustained remission. Allergic BA was diagnosed in the absolute majority of the examined - 261 (92.2%) people, and predominantly mild intermittent BA in 209 patients (73.8%). Symptoms of allergic rhinitis were reported by 198 (70%) patients with allergic BA and 85 (30%) patients with mixed asthma. House dust, library dust were the most common allergens. 68.2% of patients had the burdened heredity of BA and/or atopy. Most of the examined (79.9%) showed no significant changes in the respiratory function, however, 172 (60.8%) patients showed positive results of the β2-agonist test. At the time of the examination, 56 (19.8%) patients received anti-asthma basic therapy, the other used only bronchodilators. Replacement of short-acting bronchodilator monotherapy for a combination of above bronchodilator and inhaled corticosteroids as an adjuvant therapy for stage 1 or 2 GINA patients ensures the early and regular administration of the baseline drug and eliminates the problem of excessive dependence on fast-acting bronchodilators. Conclusion The allergic phenotype of the disease with a predominance of milder form dominates in adolescents with asthma. Treatment with a fixed combination of beclomethasone salbutamol 250 μg/100 μg (SabaComb®) can increase compliance, improve the efficacy of the therapy and reduce the risk of BA exacerbations.

Keywords: *mild bronchial asthma, young men, mild asthma diagnostics, mild asthma therapy*

For citing: Zhadova T.A., Tarasova M.V. Clinical and functional features of bronchial asthma among male adolescents. *Meditsinsky Sovet* 2018; 21: 88-94. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-88-94.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

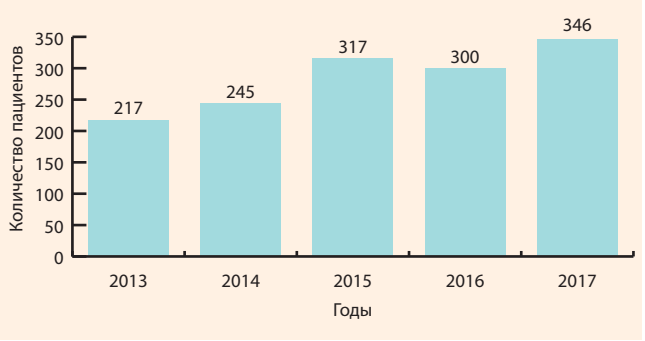
Пациенты с легкой бронхиальной астмой (БА) составляют основную долю больных астмой. Анализ результатов исследований свидетельствует, что частота легкой БА колеблется от 50 до 75%, а во всем мире распространенность легкой БА может быть оценена на уровне 3,3% [1]. Российские данные также свидетельствуют о высокой (66% от общего числа больных) распространенности легкой БА в популяции [2]. По данным Регистра больных БА в Пермском крае, в 2017 г. доля легкой БА составила 39,4%, при этом сохраняется устойчивая тенденция к ее увеличению. По данным Российского респираторного общества и результатам эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей в нашей стране составляет 5,6–12,1%, а среди взрослых – 5,6–7,3% [3]. БА у детей и взрослых является частым предметом изучения, чего нельзя сказать о заболеваемости подростков. Следует отметить, что именно легкая форма болезни распространена среди подростков, страдающих БА [4]. Своевременная диагностика БА в подростковом возрасте и адекватная контролирующая терапия не только обеспечивают хороший прогноз заболевания, но и имеют важное социальное значение, обусловленное влиянием болезни на будущий трудовой потенциал общества, а также на здоровье будущего поколения [3, 5]. Выявление БА на ранних этапах ее развития наиболее актуально для молодых лиц мужского пола, так как именно в юношеском возрасте проводится военно-медицинская экспертиза. Кроме этого, своевременная и правильная диагностика БА – залог успешного контроля над болезнью [5]. По данным Пермского краевого военкомата, распространенность БА среди призывников в 2015 г. составила 2,29%, в 2016 г. – 2,16%, в 2017 г. – 2,19%.

Мы имеем большой опыт наблюдения подростков мужского пола, страдающих БА, так как в аллергологическое отделение Пермской краевой клинической больницы госпитализируются ежегодно от 280 до 350 пациентов по направлению городских и районных военкоматов для подтверждения диагноза БА (*рис. 1*).

Актуальность проблемы БА обусловлена тем, что это заболевание по-прежнему остается достаточно частой причиной инвалидизации и смерти больных. От нее по-прежнему умирают ежегодно 250 000 человек, при этом показатели смертности слабо коррелируют с распространенностью заболевания [3]. Особенности психоэмоционального статуса в молодом возрасте, нежелание постоянно принимать препараты, недооценка степени тяжести заболевания, курение, сопутствующие аллергические болезни (аллергический ринит, пищевая аллергия и др.) являются факторами, предрасполагающими к неконтролируемому течению БА.

● ***Рисунок 1.*** Подростки и юноши допризывного и призывного возраста с БА, обследованные в аллергологическом отделении ПККБ г. Перми в период 2013–2017 гг.

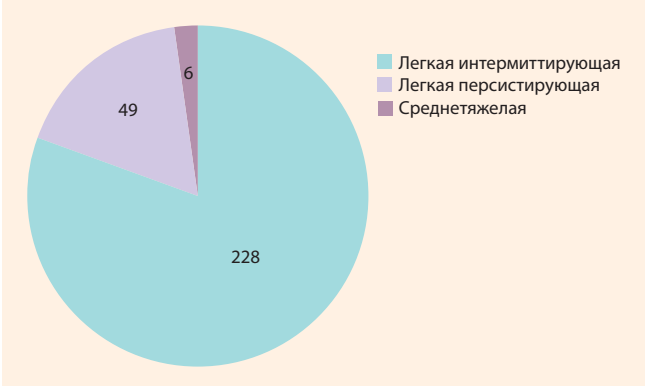
● ***Figure 1.*** Teenagers and young men of pre-conscription and draft age with BA, examined in the allergology department of PKKB Perm in the period 2013-2017



● ***Таблица 1.*** Необходимый период отмены фармакологических препаратов перед проведением спирометрии и бронхопровокационных тестов
● ***Table 1.*** The necessary period of cancellation of pharmacological drugs before spirometry and bronchial provocation tests

Препарат	Время (часы)
Ингаляционные β_2-агонисты короткого действия	6–8
Ингаляционные β_2-агонисты длительного действия	24–48
Ипратропия бромид	24
Кромогликат натрия	24
Недокромил натрия	48
Теофиллины	12–48
Антилейкотриеновые	24
Пероральные β_2-агонисты	24

● ***Рисунок 2.*** Степень тяжести БА у обследованных пациентов
● ***Figure 2.*** The severity of asthma in the examined patients



Цель исследования – изучить клинико-функциональные особенности БА у молодых мужчин призывного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 346 мужчин в возрасте от 16 до 28 лет (средний возраст 18 ± 1,7 лет), направленных для верификации диагноза БА. Протокол обследования больных соответствовал алгоритму обследования «Медицинское освидетельствование подростков и призывников с бронхиальной астмой» 2008 г. [6]. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, специфическое аллергологическое обследование, функциональное исследование легких с пробой на обратимость бронхиальной обструкции.

Общеклиническое обследование включало клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ. При наличии показаний проводились рентгенография придаточных пазух носа, ФБС, УЗИ внутренних органов, консультации специалистов.

Специфическое аллергологическое обследование включало: 1. Сбор аллергологического анамнеза с особым вниманием к возрасту появления первых симптомов, дате постановки диагноза, терапии, частоте и причине обострений, наследственному анамнезу по атопии и БА. Проводился анализ первичной медицинской документации (предыдущие заключения аллерголога, пульмонолога, педиатра, результаты специфического и функционального обследования). 2. Выполнение кожных тестов с аллергенами по общепринятым методикам.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали посредством спирометрии на аппаратах Sangyo (Fukuda, Япония) и Flowscreen (Erich Jaeger GmbH, Германия) с построением петли «поток – объем» и дальнейшим расчетом основных объемных и скоростных показателей после соблюдения периода отмены для фармакологических препаратов, представленных в *таблице 1*. Для выявления обратимости бронхиальной обструкции проводилась проба с β_2-агонистом короткого действия – сальбутамолом в дозе 400 мкг. Результаты оценивались через 15 минут. Тест считался положительным в случае прироста объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) ⩾ 12% (или ⩾ 200 мл).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного обследования диагноз БА был подтвержден у 283 пациентов, а 23 больным (8,1%) установлен впервые. Диагноз БА устанавливался в соответствии с существующими клиническими рекомендациями Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества (2016). В ходе обследования у 277 (97,9%) юношей выявлена легкая степень БА, у 6 человек (2,1%) – среднетяжелая степень, тяжелое течение БА не зафиксировано ни у одного пациента (*рис. 2*).

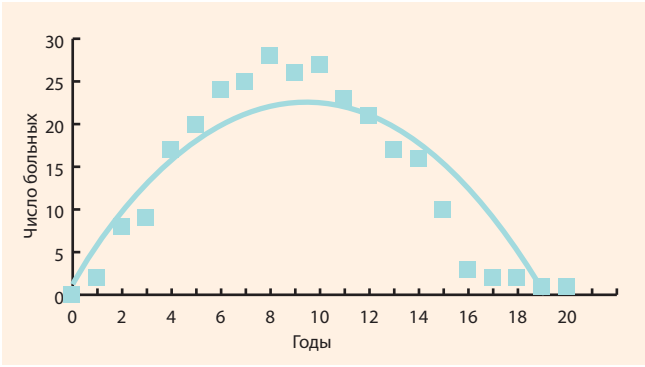
При этом большинство пациентов – 240 (84,8%) человек – находились в фазе ремиссии заболевания, а у 5 (1,8%) ремиссия была стойкой (отсутствие симптомов БА в течение ⩾ 5 лет). У 34 (12,0%) обследованных отмечалась нестойкая ремиссия и у 4 (1,4%) юношей – обострение БА.

Длительность заболевания (с момента установления диагноза) представлена в *таблице 2*. Большая часть обследованных заболели БА в возрасте 5–11 лет, однако интервал с момента появления первых симптомов до установления диагноза исчислялся 2–5 годами и составил в среднем 3,4 года.

● ***Таблица 2.*** Длительность заболевания у обследованных
● ***Table 2.*** Disease duration in the examined

Длительность БА, лет	Количество пациентов, чел. (%)
впервые	23 (8,1%)
< 5	48 (17,0%)
5–10	79 (27,9%)
10–15	91 (32,2%)
> 15	42 (14,8%)

● ***Рисунок 3.*** Возраст установления диагноза БА
● ***Figure 3.*** Age of diagnosis of BA



Возраст постановки диагноза представлен на *рисунке 3*. Уникальная кривая распределения больных на этом рисунке отчетливо демонстрирует, что пик заболеваемости БА у мальчиков приходится на возраст от 5 до 13 лет и существенно снижается после 15 лет. Частота верификации диагноза БА у мальчиков до 4 лет и после 14 лет практически совпадает.

У абсолютного большинства обследованных – 261 (92,2%) человека – БА была аллергической, у 22 (7,8%) – смешанной. Среди аллергической БА преобладала легкая интермиттирующая – 209 больных (73,8%), легкую персистирующую астму имели 46 человек (16,3%), аллергическую БА средней степени тяжести верифицировали у 6 (2,1%) пациентов. При смешанной форме заболевания также преобладала БА легкая интермиттирующая – 19 (6,7%) обследованных, 3 (1,1%) пациента имели легкую персистирующую астму.

Значение общего IgE в крови выше нормального уровня имели 197 пациентов (69,6%), в то время как абсолютная эозинофилия крови зафиксирована лишь у 96 обследованных (33,9%).

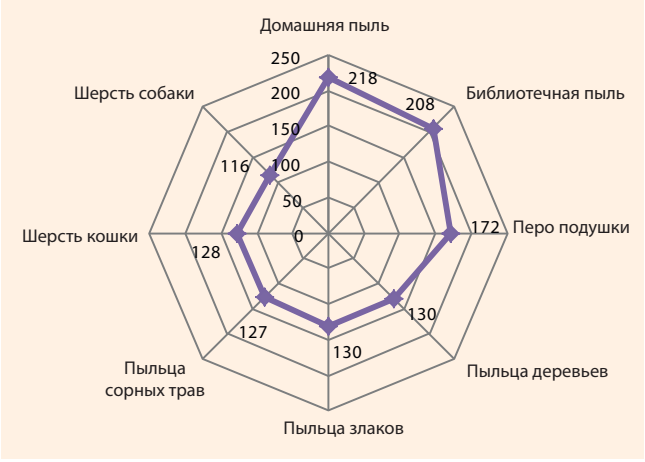
Симптомы аллергического ринита отмечали 198 (70%) пациентов с аллергической БА и 85 (30%) пациентов со смешанной формой астмы. На *рисунке 4* представлен спектр сенсибилизации, выявленный у данной группы больных. Самыми распространенными аллергенами оказались домашняя пыль, положительные пробы с данным аллергеном были выявлены у 218 больных, библиотечная пыль – положительные пробы выявлены у 208 пациентов, перо подушки – 172 положительных кожных теста. Затем следуют пыльца деревьев, пыльца злаков, пыльца сорных трав, эпидермальные аллергены. На *рисунке 5* представлена распространенность моно- и полисенсибилизации к различным группам аллергенов, выявленная при проведении кожного тестирования. Наиболее часто пациенты имели сочетанную сенсибилизацию к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам – у 40,3%, бытовым и пыльцевым аллергенам – 24,7%, бытовым и эпидермальным – 12,4%, 17,7% проявляли моносенсибилизацию только к бытовым, а 5,9% – только к пыльцевым аллергенам. Из 184 юношей, имеющих пыльцевую аллергию, 35,3% отметили наличие перекрестной пищевой аллергии преимущественно к свежим фруктам и овощам.

Самыми частыми пищевыми аллергенами (исключая перекрестную пищевую аллергию) у обследованных пациентов оказались апельсин (8 человек, 2,8%) и коровье молоко (8 человек, 2,8%), тогда как аллергия к рыбе была отмечена у 6 (2,1%), а к куриному яйцу – у 3 (1,1%) пациентов. Редкой оказалась аллергия на свинину (2 пациента, 0,7%), говядину (1, 0,4%) и курицу (1, 0,4%).

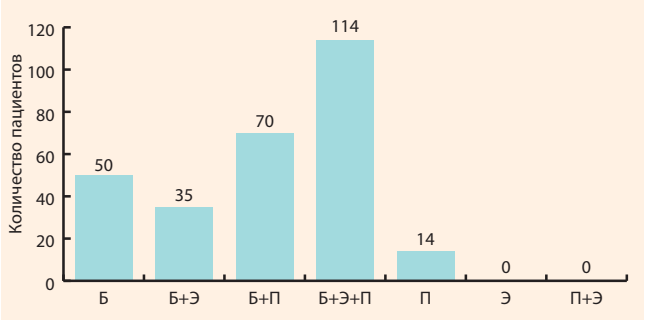
Большинство молодых мужчин (68,2%) имели отягощенную наследственность по БА и/или атопии. В подростковом возрасте, безусловно, доминирует аллергический фенотип БА. По данным различных исследований, по крайней мере, у 75% молодых людей, страдающих БА, последняя ассоциирована с аллергией к ингаляционным аллергенам и отягощенным анамнезом по атопии [3, 5]. Во многих исследованиях продемонстрирована тесная связь между полисенсибилизацией к аэроаллергенам и персистенцией симптомов БА [5, 8].

При оценке факта курения выяснилось, что в сравнении с предыдущим десятилетием страдающие БА пациен-

● ***Рисунок 4.*** Спектр сенсибилизации у обследованных пациентов. Приведено число случаев положительных результатов тестирования
● ***Figure 4.*** Spectrum of sensitization in the examined patients. The number of positive test results is given

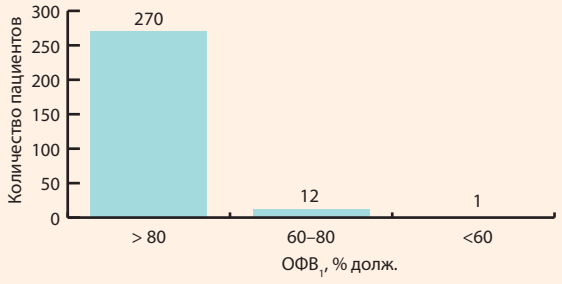


● ***Рисунок 5.*** Распространенность моно- и полисенсибилизации у обследованных пациентов
● ***Figure 5.*** Prevalence of mono-and poly-sensitization in the examined patients



Б – бытовые аллергены; Э – эпидермальные аллергены; П – пыльцевые аллергены

● ***Рисунок 6.*** Значение $ОФВ_1$ у обследованных пациентов
● ***Figure 6.*** The value of FEV_1 in the examined patients



ты курить стали меньше: не курят 222 (78,4%) пациента с БА, курят – 61 (21,6%).

На *рисунке 6* представлены результаты исследования ФВД у обследованной группы лиц. У большинства из них (79,9%) не выявлено значимых изменений ФВД, однако положительные результаты теста с β_2-агонистом на обратимость бронхиальной обструкции были получены у 172 (60,8%) пациентов, что явилось одним из критериев верификации диагноза БА. Следует отметить, что выявленная у большинства пациентов неспецифическая бронхиальная гиперреактивность служит одним из маркеров персистирующего аллергического воспаления в нижних дыхательных путях.

По результатам проведенного нами опроса подавляющее большинство молодых людей имеют неправильное представление о БА, ее причинах, методах лечения, мерах профилактики симптомов и обострений, способах мониторирования заболевания. Не знали разницы между препаратами неотложной помощи и средствами, контролирующими течение болезни, 80% обследованных, 68% не умели правильно применять ингаляционные устройства, 36% не знали, как правильно купировать приступы удушья. Молодые люди, страдающие БА, часто недооценивают тяжесть своего заболевания и отрицают симптомы заболевания, что, в свою очередь, приводит к его неконтролируемому течению. У большинства юношей-астматиков слабая приверженность терапии БА, они нерегулярно наблюдаются у врача, и поэтому терапия БА либо является неадекватной, либо не применяется вообще, а больные используют только бронхолитические препараты [3, 7].

Была проанализирована фармакотерапия БА у наших пациентов за последний год (*рис. 7*). Большинство пациентов принимали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), кромоны, антилейкотриеновые, комбинированные препараты (ИГКС + длительно действующие бронхолитики) только в фазе обострения БА и, как правило, прекращали базисную терапию при достижении клинической ремиссии заболевания. На момент обследования противоастматическую базисную терапию получали 56 (19,8%) пациентов, остальные использовали лишь бронхолитики для купирования симптомов.

В 2016 г. в нашей стране зарегистрирован препарат СабаКомб® (Кьези Фармасьютикалс ООО, Италия, регистрационное удостоверение ЛП-003541 от 29.03.2016), представляющий собой фиксированную комбинацию ИГКС беклометазона дипропионата 250 мкг и β_2-агониста короткого действия сальбутамола 100 мкг, выпускаемый в виде дозированного аэрозольного ингалятора. Эффективность данной фиксированной комбинации при лечении легкой БА доказана в двойном слепом двойном маскированном рандомизированном исследовании [1, 8]. Исследователи делают заключение, что применение препарата СабаКомб® наиболее эффективно для поддерживающей терапии и для купирования симптомов легкой БА у лиц старше 18 лет, приводит к увеличению времени до первого обострения и снижению числа обострений БА, сопровождается минимальной кумулятивной дозой ИГКС при применении «по требованию», позволяет преодолеть низкую приверженность пациентов лечению ИГКС [1, 8]. Замена монотерапии бронхолитиком короткого действия на его фиксированную комбинацию с ИГКС для пациентов на ступени 1 или 2 по GINA обеспечивает раннее и регулярное введение базисного препарата и устраняет проблему чрезмерной зависимости от бронхолитиков быстрого действия [7].

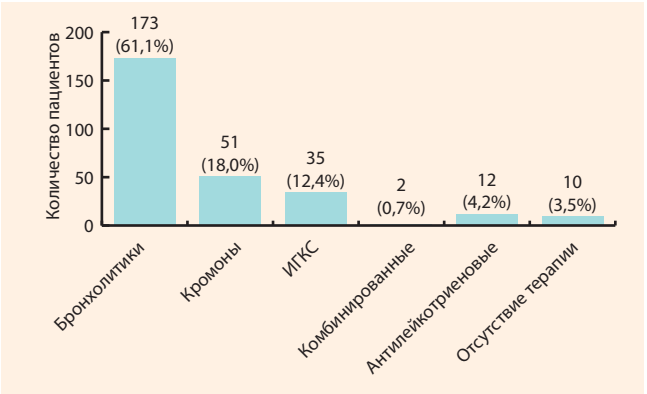
В 2017 г. 23 обследованным в аллергологическом отделении пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом *бронхиальная астма, аллергическая форма, легкое интермиттирующее течение, (I ступень GINA)*, имеющим низкую приверженность терапии ИГКС, согласно рекомендациям по терапии легкой БА [2], был назначен препарат СабаКомб® 250/100 мкг для купирования симптомов. Пациенты прошли образование в Астма-школе, обучены технике ингалирования. Оценка эффективности такой схемы терапии будет проводиться через 3, 6, 12 месяцев.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

1. У юношей, страдающих БА, безусловно, доминирует аллергический фенотип заболевания (у 92,2% обследованных).

● ***Рисунок 7.*** Фармакотерапия БА у обследованных пациентов
● ***Figure 7.*** Pharmacotherapy of BA in the examined patients



СабаКомб®

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГКОЙ АСТМЫ[1,2]



Назначение фиксированной комбинации беклометазон+сальбутамол в составе препарата СабаКомб® позволяет[2]:

- снизить риск обострений у пациентов с БА[1]
- применять ИГКС в минимальных эффективных дозах[1]
- уменьшить прием сальбутамола[1]
- увеличить приверженность пациентов терапии[1]

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СабаКомб®. СабаКомб® представляет собой аэрозоль для ингаляций дозированный. **Состав:** в одной дозе препарата содержится беклометазона дипропионат 250 мкг и сальбутамол 100 мкг. **Показания к применению:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с астматическим компонентом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет.

БА – бронхиальная астма; **ИГКС** – ингаляционные глюкокортикостероиды

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Кьези Фармасьютикалс»:
127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13, 3 этаж, БЦ «Фактория»

1. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52. 2. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. Медицинский Совет, №4 2016, с. 40-46.

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

2. У данной группы больных преобладают легкие формы БА (97,9% обследованных), характеризующиеся формированием физиологической ремиссии.
3. У большинства больных аллергической БА (у 198 человек, 70%) было отмечено сочетание БА с аллергическим ринитом. Основным сенсибилизирующим аллергеном у этой группы оказался аллерген домашней пыли.
4. У большинства юношей-астматиков терапия БА является неадекватной, а сами пациенты плохо информированы относительно методов лечения и профилактики заболевания.
5. Лечение фиксированной комбинацией беклометазон/сальбутамол 250 мкг/100 мкг (СабаКомб®) может позволить увеличить комплаенс, повысить эффективность терапии и снизить риск обострений БА. Так как количество пациентов, получавших СабаКомб, в нашей практике было небольшое, необходимо продолжение исследования данной категории пациентов и проблемы ведения легкой астмы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. *Медицинский совет. Аллергология.* 2016;15:3-10. [Nenasheva N.M. New possibilities of treatment of mild asthma. *Medical advice. Allergology.* 2016;15:3-10.] (In Russ).
2. Авдеев С.А., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. *Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО.* М., 2017. 16 с. [Avdeev S.A., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. *Principles of choice of therapy for patients with mild bronchial asthma. Agreed recommendations of RAACI and RRO.* M., 2017.16 s.] (In Russ).
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Шмелева Н.В. Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола. *Пульмонология.* 2008;2:15-19. [Goryachkina L.A., Nenasheva N.M., Totikova M.Ch., Shmeleva N.V. Features of bronchial asthma in male adolescents. *Pulmonology.* 2008;2:15-19.] (In Russ).
4. Ненашева Н.М. Контроль бронхиальной астмы у подростков. *Педиатрическая фармакология.* 2008;5(3):98-103. [Nenasheva N.M. Control asthma in adolescents. *Pediatric Pharmacology.*2008;5(3):98-103.] (In Russ).
5. Ненашева Н.М. Этапы диагностики бронхиальной астмы у подростков мужского пола. *Российский аллергологический журнал.* 2008;6:15-20. [Nenasheva N.M. The stages of diagnosis of asthma in adolescents male. *Russian Allergology Journal.* 2008;6:15-20.] (In Russ).
6. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Гусева А.Ю. *Медицинское освидетельствование подростков и призывников с бронхиальной астмой: учебное пособие для врачей.* М., 2008. 27 с. [Goryachkina LA, Nenasheva N.M., Guseva A.Yu. *Medical examination of adolescents and draftees with asthma: a training manual for doctors.* M., 2008. 27 s.] (In Russ).
7. Paul M., O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J.* Sep 2017;50(3):1701103; DOI:10.1183/13993003.01103.
8. Papi A., Canonica G., Maestrelli P. et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-2052.

XI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

1–3 апреля 2019 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Соорганизаторы

- Национальное научное общество инфекционистов
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Технический Организатор

ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Профилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **до 1 декабря 2018 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте **www.congress-infection.ru** Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте **www.congress-infection.ru до 26 марта 2019 г.** *(подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).*

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт **www.congress-infection.ru не позднее 10 февраля 2019 г.** (*правила оформления тезисов размещены на сайте*).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте **www.congress-infection.ru**
Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2019 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (*оформление см. на сайте* **www.congress-infection.ru**).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы Рэдиссон Славянская 1–3 апреля 2019 г. Постеры размером 120 х 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 1 апреля с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 3 апреля 2019 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов
Шамова Елена Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие компаний в выставке и научной программе
Макарова Татьяна Владимировна Тел.: (495) 517-7055; (906) 750-6377; e-mail: mtv@mm-agency.ru
Усенко Денис Валерьевич Тел.: (925) 518-4791; e-mail: congress-infection@pcr.ru
Шеметова Елена Альбертовна Тел.: (916) 993-6576; e-mail: infection@med-congress.ru

Участие в конкурсе молодых ученых
Тел./факс: (925) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru

Технический организатор
Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный информационный спонсор
Издательство Династия
www.phdynasty.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-96-104

Фармакоэкономические аспекты применения бронхолитиков в терапии ХОБЛ:

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

П.А. БАЛУНОВ[1], А.Н. ХИТРОВ[2]

[1] ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»: 105082, г. Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10

[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Информация об авторе:

Балунов Павел Андреевич – научный редактор, ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»; тел. +7 (495) 780-34-25; e-mail: pabalunov@gmail.com

Хитров Александр Николаевич – к.м.н., доцент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 780-34-25

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких на сегодняшний день является четвертой глобальной причиной смертей во всем мире. По данным ряда исследований, в России от хронической обструктивной болезни легких может страдать от 11 до 16 млн человек. Широкая распространенность данного заболевания и высокая смертность от него приводят к существенному социально-экономическому бремени. Проведенное фармакоэкономическое сравнение двух альтернативных лекарственных технологий в исследуемых группах представляет обоснованную возможность перевода пациентов на отечественные аналоги, подтвердив, что затраты на единицу эффективности при использовании препаратов Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив ниже, чем у препаратов зарубежной фармацевтической компании: Спириво и Беродуала.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, фармакоэкономический анализ, тиотропия бромид, фенотерол, ипратропия бромид, Ипратерол-натив, Тиотропиум-натив*

Для цитирования: Балунов П.А., Хитров А.Н. Фармакоэкономические аспекты применения бронхолитиков в терапии ХОБЛ: реальная клиническая практика. *Медицинский совет.* 2018; 21: 96-104. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-96-104.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacoeconomic aspects of the use of bronchodilators in the management of COPD:

REAL CLINICAL PRACTICE

Pavel A. BALUNOV[1], Alexandr N. KHITROV[2]

[1] REMEDIUM GROUP LLC: Bldg. 10, House 71, Bakuninskaya Ul., Moscow, 105082

[2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): Bldg. 2, House 8, Trubetskaya Str., Moscow, 119991

Author credentials:

Balunov Pavel Andreevich – Science Editor, REMEDIUM GROUP LLC; Tel. +7 (495) 780-34-25; e-mail: pabalunov@gmail.com

Khitrov Alexandr Nikolaevich – Dr. of Sci.(Med.), Associate Professor of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (495) 780-34-25

ABSTRACT

Today, chronic obstructive pulmonary disease is the fourth global cause of deaths worldwide. A number of studies showed that 11 to 16 million people might suffer from the chronic obstructive pulmonary disease in Russia. The prevalence and high mortality of this disease lead to a significant socio-economic burden. A pharmacoeconomic comparison of two alternative drug technologies in the studied groups grants the reasonable opportunity to transfer patients to the domestic analogues, confirming that efficiency unit costs for using Tiotropium-native and Ipraterol-native are lower than the same costs for using the foreign drugs Spiriva and Berodual.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, pharmacoeconomic analysis, tiotropium bromide, fenoterol, ipratropium bromide, Ipraterol-nativ, Tiotropium-nativ*

For citing: Balunov P.A., Khitrov A.N. Pharmacoeconomic aspects of the use of bronchodilators in the management of COPD: real clinical practice. *Meditsinsky Sovet* 2018; 21: 96-104. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-96-104.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, характеризующееся различными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, часто прогрессирует и является итогом хронических воспалительных ответов дыхательных путей и легочной ткани на воздействие повреждающих частиц и газов; ХОБЛ приводит к отдышке и низкому качеству жизни [1–3].

ХОБЛ на сегодня является четвертой глобальной причиной смертей во всем мире. По прогнозам экспертов, к 2020 г. данное заболевание может войти в первую тройку причин смертности. В 2012 г. от данного заболевания умерло более 3 млн человек (сравнимо с населением таких городов, как Берлин, Мадрид или Афины), что составляет 6% всех смертей в мире [1]. С ростом табакокурения в развивающихся странах и стареющего населения в странах с высоким уровнем доходов ожидается, что распространенность ХОБЛ возрастет в течение следующих 30 лет, и к 2030 г. может быть более 4,5 млн смертей ежегодно от ХОБЛ и связанных с ней состояний [4, 5]. В Европе около 12% населения страдает от ХОБЛ [6].

В РФ ХОБЛ занимает 1-е место (55%) в структуре распространенности болезней органов дыхания, значительно опережая бронхиальную астму (19%) и пневмонию (14%). В РФ в 2012 г. было зарегистрировано 2,7 млн больных ХОБЛ, но, согласно оценке экспертов, реальное количество может быть в несколько раз больше и достигать 16 млн человек [7]. По данным Российского респираторного общества, страдать от ХОБЛ могут свыше 11 млн россиян, что сильно отличается от показателей официальной статистики. Такие расхождения связаны с недостаточной осведомленностью населения и даже врачебного сообщества об этом заболевании. Чаще всего диагноз «ХОБЛ» ставится уже на поздних стадиях заболевания, когда необратимо повреждена не только легочная ткань, но и развились осложнения, а терапия затруднена.

ХОБЛ является одним из заболеваний, при котором смертность продолжает увеличиваться. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4% в структуре общей летальности. Рост летальности от ХОБЛ – тенденция крайне тревожная. В период с 1990 по 2000 г. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизилась на 19,9 и 6,9%, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5% [8].

Помимо табакокурения, напрямую связанного с развитием ХОБЛ, ведущими факторами риска являются кумулятивные экологические и профессиональный факторы (загрязнение атмосферного воздуха и воздуха в помещениях), низкий уровень социально-экономического развития и старший возраст. Во всем мире ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности и приводит к экономическому и социальному бремени, которое является как существенным, так и растущим [9]. Для российской популяции больных ХОБЛ характерен высокий процент выхода на инвалидность, достигающий в некоторых регионах половины всех заболевших [7].

ХОБЛ является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире и приводит как к существенному, так и возрастающему социально-экономическому бремени. Обострения при ХОБЛ — крайне неблагоприятные события, влияющие на прогноз заболевания, отягощающие его течение и приводящие к уменьшению объема форсированного выдоха ($ОФВ_1$). Финансовая нагрузка на бюджет, связанная с ХОБЛ, которую несут государства, огромна: так, например, только в США в 2002 г. финансовые затраты, обусловленные этим заболеванием, составили 32,1 млрд долл. [10]. Современные затраты в системе ЗО и социального обеспечения при компенсации ущерба, нанесенного ХОБЛ здоровью людей, в 30–40 раз, а для работающего с профессиональными вредностями – в 50–80 раз превышают затраты по их предупреждению [7].

Основными целями лечения ХОБЛ являются: раннее выявление и начало лечения заболевания, предотвращение и лечение обострений заболевания, в т. ч. предотвращение тяжелых обострений, ведущих к госпитализации, предупреждение прогрессирования заболевания, уменьшение смертности от ХОБЛ и сопутствующей патологии, а также уменьшение клинической симптоматики, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение КЖ больных с ХОБЛ [7].

В терапии ХОБЛ широко применяются различные бронхолитики, которые за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов повышают как объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), так и другие спирометрические показатели. Данная группа препаратов применяется по потребности или регулярно для предотвращения появления или уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ [11]. Ингаляционные бронходилататоры, такие как β_2-агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов, занимают центральное место в фармакологическом лечении ХОБЛ [12]. β_2-агонисты стимулируют β_2-адренергические рецепторы и, таким образом, индуцируют расслабление гладкой мускулатуры [1]. В классе β_2-агонистов можно выделить короткодействующий фенотерол и сальбутамол, которые активно применяются при обострениях ХОБЛ. Фенотерол выпускается также в виде комбинированного препарата совместно с короткодействующим антихолинергетиком – ипратропия бромидом. Данная комбинация обладает совокупным перечнем преимуществ, начиная от быстрого начала действия (β_2-агонистный компонент) и заканчивая высокой безопасностью и хорошей переносимостью (антихолинергический компонент). Среди антимускариновых антагонистов особое внимание стоит уделить препарату тиотропия бромид. Это длительно действующий (более 24 часов) антихолинергический препарат, имеющий фармакокинетическую селективность к М3- и М1-рецепторам и являющийся в настоящее время «золотым стандартом» терапии ХОБЛ. Его применение позволяет сократить частоту обострений и, как следствие, частоту госпитализаций, уменьшить симптоматику и улучшить общее состояние здоровья пациентов с ХОБЛ, оптимизировать эффективность легочной реабилитации [11]. И тиотропия бромид, и

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических параметров по эффективности и качеству жизни
Table 1. Comparative efficiency and quality of life analysis of clinical parameters

Показатель	ТН	С
ΔОФВ$_1$, л	0,2604	0,2434
ΔФЖЕЛ, л	0,3086	0,3256
ΔОФВ$_1$/ФЖЕЛ, %	4,576	3,863
ΔСОС$_{25–75\%}$, л	0,2996	0,1326
ΔРОСГ	15,7934	15,8426
ΔCAT	5,5	6,18

ТН – Тиотропиум-натив; С – Спирива;
DОФВ$_1$ – изменение показателя «объем форсированного выдоха за 1 секунду» в литрах;
DФЖЕЛ – изменение показателя «форсированная жизненная емкость легких» в литрах;
DОФВ$_1$/ФЖЕЛ – изменение показателя «индекс Тиффно» (%);
DСОС$_{25–75\%}$ – изменение показателя «средняя объемная скорость в интервале между 25% и 75% форсированной жизненной емкости легких» (в литрах);
DРОСГ – изменение показателя по «Респираторному опроснику больницы Святого Георгия»;
DCAT – изменение показателя «COPD assessment test» – тест по качеству жизни.

комбинация фенотерола с ипратропия бромидом существуют в России как в виде оригинальных препаратов: Спирива, Беродуал (Boehringer Ingelheim, Германия), так и в виде воспроизведенных отечественных препаратов: Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив («Натива», Россия).

Учитывая широкую распространенность ХОБЛ в России, особенно актуальным становится вопрос выбора того или иного варианта лекарственной терапии с точки зрения эффективности и финансовой нагрузки на бюджет регионального ЗО, особенно касаемо препаратов, не входящих в группу высокозатратных нозологий, обеспечением которых занимается Минздрав РФ.

В связи с этим целью нашей работы является фармакоэкономическая оценка применения различных вариантов лекарственной терапии ХОБЛ в реальной клинической практике. Анализу подверглись две группы препаратов, в каждой из которой сравнивались оригинальные ЛП и воспроизведенные препараты.

В группе «тиотропия бромид» сравнивался оригинальный препарат Спирива с воспроизведенным препаратом Тиотропиум-натив. В группе «фенотерол + ипратропия бромид» сравнивался оригинальный препарат Беродуал раствор с воспроизведенным препаратом Ипратерол-натив.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Информационный поиск клинических исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности Тиотропиума-натив со Спиривой и Ипратерола-натив с Беродуалом, позволил обнаружить несколько российских исследований, посвященных данной теме.

Профессор С.В. Недогода с соавт. в 2014 г. закончил проведение многоцентрового клинического открытого сравнительного рандомизированного параллельного в двух группах исследования по эффективности и безопасности препаратов Тиотропиум-натив и Спирива у 100 пациентов с ХОБЛ, которые были разделены на две группы по 50 пациентов, каждая из которых принимала соответствующий препарат по 18 мкг ингаляционно один раз в сутки в одно и то же время. По таким первичным и вторичным показателям эффективности, как ОФВ$_1$, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ОФВ$_1$/ФЖЕЛ), индекс отдышки по шкале MRC, прирост утренней и вечерней пиковой скорости выдоха (ПСВ), потребность в β-адреномиметиках длительного действия, влияние симптомов на качество жизни РОСГ (SGRQ) и тест оценки ХОБЛ (CAT), обе группы были сопоставимы и не было выявлено значимых различий. По таким показателям безопасности, как уменьшение количества обострений и частота нежелательных реакций и явлений, обе группы также показали аналогичные результаты. Ряд показателей по критериям эффективности представлен в *таблице 1*. В целом результаты данного исследования подтвердили, что Тиотропиум-натив и Спирива обладают сходными профилями клинической эффективности и безопасности [13].

В 2017 г. А.А. Визель и соавт. опубликовали результаты наблюдательного неинтервенционного многоцентрового исследования бронхолитиков короткого действия на ОФВ$_1$ при проведении проб в реальной клинической практике. В ходе исследования сравнивалась эффективность препаратов Ипратерол-натив, Беродуал и Сальбутамол-натив. В исследовании принимали участие 238 пациентов, из них с диагнозом «ХОБЛ» – 92 пациента. В ходе исследования пациентам были проведены ингаляции растворов бронхолитиков посредством небулайзера, которые приводили к достоверному росту ОФВ$_1$ *(табл. 2)*. Проведенное исследование подтвердило клиническую эквивалентность оригинального препарата Беродуал и первого воспроизведенного российского препарата Ипратерол-натив [14].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

На основании вышеуказанных результатов клинических исследований были сделаны выводы, что сравниваемые в парах лекарственные препараты обладают схожей (эквивалентной) клинической эффективностью и безопасностью, вследствие чего фармакоэкономическая оценка может быть проведена на сравнении прямых

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических параметров по эффективности и качеству жизни
Table 2. Comparative efficiency and quality of life analysis of clinical parameters

Показатель	ОФВ$_1$ Исходное значение	ОФВ$_1$ После лечения	DОФВ$_1$
Ипратерол-натив	1,2 ± 0,07 л	1,35 ± 0,08 л	0,149 ± 0,027 л
Беродуал	0,99 ± 0,09 л	1,10 ± 0,11 л	0,108 ± 0,059 л

DОФВ$_1$ – изменение показателя «объем форсированного выдоха за 1 секунду» в литрах.

● ***Таблица 3.*** Сравниваемые лекарственные препараты
● ***Table 3.*** Comparator Drugs

МНН	Тиотропия бромид		Фенотерол + ипратропия бромид	
ТН	Тиотропиум-натив (ТН)	Спирива (С)	Ипратерол-натив (ИН)	Беродуал (Б)
Производитель (страна)	«Натива» (RUS)	Boehringer Ingelheim (GER)	«Натива» (RUS)	Boehringer Ingelheim (GER)
Лекарственная форма	Капсулы с порошком для ингаляций	Капсулы с порошком для ингаляций	Раствор для ингаляций	Раствор для ингаляций
Форма выпуска	18 мкг/доза №30	18 мкг/доза №30	500 + 250 мкг/мл 20 мл Флакон №1	500 + 250 мкг/мл 20 мл Флакон №1

медицинских затрат непосредственно на эти препараты, а остальные прямые и непрямые затраты были приняты равными и в расчетах не учитывались.

Стоимость терапии анализируемыми ЛП рассчитывалась исходя из данных по стоимости упаковок на основании Государственного реестра предельных отпускных цен [15]. На начальном этапе был произведен расчет стоимости разовой дозы каждого из анализируемых ЛП. Затем с учетом кратности приемов была рассчитана стоимость одного дня терапии. Далее был произведен расчет стоимости курса терапии ХОБЛ на одного пациента:

- в группе тиотропия бромида – 24 недели;
- в группе фенотерола/ипратропия бромида – 12 месяцев (по 30 дней каждый).

Учитывая, что сравнивались препараты с эквивалентной эффективностью, использовался анализ минимизации затрат (CMR) и анализ упущенных возможностей (Q).

Дополнительно был проведен анализ «затраты – эффективность» (CER) на основании клинических данных по эффективности из работ профессоров С.В. Недогоды и А.А. Визеля. Стабильность полученных расчетов была подтверждена проведением анализа чувствительности, при котором изменениям подвергся показатель стоимости ЛП. При этом стоимость упаковки более экономически выигрышного ЛП теоретически увеличивалась, а альтернативной технологии снижалась.

Анализ минимизации затрат и коэффициент упущенных возможностей: результаты исследования были представлены в виде показателя разницы затрат (CMR – cost-minimization ratio) и коэффициента упущенных возможностей (Q), которые рассчитывались по формулам:

$$CMR = DC_1 - DC_2,$$

где CMR – показатель разницы затрат;
DC1 – прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии;
DC2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

$$Q = CMR/DC2,$$

где Q – показатель упущенных возможностей;
CMR – показатель разницы затрат;
DC2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

Анализ «затраты – эффективность»: используя данный метод, можно оценить стоимость достижения терапевтического эффекта для каждого из сравниваемых вариантов и в результате выбрать тот, при котором расходуется наименьшее количество финансов на единицу эффективности. Коэффициент «затраты – эффективность» рассчитывался по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – коэффициент «затраты – эффективность» – показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности;
DC (direct costs) – прямые затраты (стоимость лекарственных препаратов);
Ef (effectiveness) – эффективность лечения (динамика $ОФВ_1$, ФЖЭЛ, $\Delta ОФВ_1$/ФЖЕЛ и т.п.).

Тот вариант терапии больных с ХОБЛ, который характеризовался меньшими финансовыми затратами на одну единицу клинической эффективности, является более приемлемым с фармакоэкономической точки зрения. Дополнительно был произведен расчет и показана возможная экономия на популяцию больных ХОБЛ из 100 и 1000 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фармакоэкономическую оценку в рамках данной работы получили альтернативные лекарственные технологии в двух независимых группах. Первая группа включала оригинальный и биоэквивалентный воспроизведенный препараты тиотропия бромида – Спирива и Тиотропиум-натив соответственно. Во второй группе анализу подверглись ЛП комбинации фенотерола и ипратропия бромида – оригинальный Беродуал и воспроизведенный отечественный дженерик Ипратерол-натив (*табл. 3*).

Стоимость упаковок анализируемых ЛП представлена в *таблице 4*.

Исходя из полученных данных мы можем сделать вывод, что стоимость оригинальных препаратов на 28 и 15% выше, чем у отечественных дженериков, в 1-й и 2-й группах соответственно.

В *таблицах 5* и *6* представлены данные по стоимости разовой дозы и стоимости одного дня терапии с учетом кратности применения.

● ***Таблица 4.*** Стоимость упаковки лекарственного препарата (руб.)
● ***Table 4.*** Per unit price (Rub.)

Форма выпуска	Группа 1		Группа 2	
	ТН	С	ИН	Б
18 мкг/доза №30	1 708,2 ₽	2 181,1 ₽		
500 + 250 мкг/мл 20 мл			182,0 ₽	210,1 ₽

ТН – Тиотропиум-натив; С – Спирива; ИН – Ипратерол-натив; Б – Беродуал.

● ***Таблица 5.*** Стоимость разовой дозы ЛП (руб.)
● ***Table 5.*** Single dose price (Rub.)

ТН	ТН	С	ИН	Б
18 мкг/доза №30	56,9 ₽	72,7 ₽		
500 + 250 мкг/мл 20 мл			9,1 ₽	10,5 ₽

ТН – Тиотропиум-натив; С – Спирива; ИН – Ипратерол-натив; Б – Беродуал.

● ***Таблица 6.*** Стоимость одного дня терапии (руб.)
● ***Table 6.*** Single therapy day price (Rub.)

ТН (схема лечения)	ТН	С	ИН 1/2/3/4	Б 1/2/3/4
18 мкг/доза №30	56,9 ₽	72,7 ₽		
500 + 250 мкг/мл 20 мл			9,1 ₽/18,2 ₽/27,3 ₽/36,4 ₽	10,5 ₽/21 ₽/ 31,5 ₽/42 ₽

ТН – Тиотропиум-натив; С – Спирива; ИН – Ипратерол-натив; Б – Беродуал; 1/2/3/4 – схемы лечения: 1 доза х 1 раз в день/1 доза х 2 раза в день/1 доза х 3 раза в день/1 доза х 4 раза в день соответственно.

● ***Таблица 7.*** Стоимость курса терапии (руб.)
● ***Table 7.*** Therapy course price (Rub.)

	Группа 1 (24 недели)		Группа 2 (1 год)	
ТН (схема лечения)	ТН	С	ИН 1/2/3/4	Б 1/2/3/4
18 мкг/доза №30	9 566 ₽	12 214 ₽		
500 + 250 мкг/мл 20 мл			3 276₽/6 552₽/ 9 828₽/13 104₽	3 781₽/7 563₽/ 11 344₽/15 126₽

ТН – Тиотропиум-натив; С – Спирива; ИН – Ипратерол-натив; Б – Беродуал; 1/2/3/4 – схемы лечения: 1 доза х 1 раз в день/1 доза х 2 раза в день/1 доза х 3 раза в день/1 доза х 4 раза в день соответственно.

По полученным данным был произведен расчет затрат на 24-недельный (1-я группа) и годовой (2-я группа) курс терапии одного пациента (*табл. 7*).

Как видно из *таблицы 7*, затраты на 24-недельный и годовой курс фармакотерапии с применением дженериков Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив ниже, чем на оригинальные препараты Спирива и Беродуал соответственно.

АНАЛИЗ МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ

Показатель минимизации затрат (экономии денежных средств) при использовании препаратов Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив представлен в *таблице 8*.

Использование препарата Тиотропиум-натив в терапии ХОБЛ в дозе 18 мкг/мл 1 раз в день в сравнении с аналогичной схемой препарата Спирива позволит сэкономить 2 648 руб. при 24-недельном курсе лечения одного пациента. Коэффициент упущенных возможностей (Q) в данной паре равняется 28%, это свидетельствует, что использование препарата Тиотропиум-натив позволит дополнительно пролечить 28 пациентов с ХОБЛ в рамках бюджета, необходимого для лечения 100 больных, получающих препарат Спирива, либо сократить бюджет по сравнению с оригинальным препаратом на 22%.

Что касается пары Ипратерол-натив/Беродуал, то коэффициент упущенных возможностей при использовании более затратного препарата Беродуал составил 15%. Это показывает, что, выбирая Ипратерол-натив, обеспечивается лечение дополнительно 15% пациентов, что оптимизирует расходы финансовых средств и позволяет сэкономить от 505 до 2 022 руб. на одного пациента в течение годового курса (*табл. 8*).

АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

Показатель «затраты – эффективность» в группе препаратов тиотропия бромида высчитывался на основании показателей клинической эффективности (*табл. 9а*):

■ $ОФВ_1$ – изменение показателя «объем форсированного выдоха за 1 секунду» в литрах;

● ***Таблица 8.*** Анализ минимизации затрат (CMR) и упущенных возможностей (Q)
● ***Table 8.*** Cost minimization (CMR) and missed opportunity (Q) analysis

МНН	Форма выпуска	ТН (схема лечения)	Стоимость 24-недельного курса	CMR (показатель минимизации затрат)	Q
Тиотропия бромид	18 мкг/доза №30	ТН 1	9 566 ₽	2 648 ₽	28%
		С 1	12 214 ₽		
МНН	**Форма выпуска**	**ТН (схема лечения)**	**Стоимость годового курса**	**CMR (показатель минимизации затрат)**	**Q**
Фенотерол + ипратропия бромид	500 + 250 мкг/мл 20 мл	ИН 1/2/3/4	3 276₽/6 552₽/9 828₽/13 104₽	505₽/1 011₽/ 1 516₽/2 022₽	15%
		Б 1/2/3/4	3 781₽/7 563₽/11 344₽/15 126₽		

ТН – Тиотропиум-натив; С – Спирива; ИН – Ипратерол-натив; Б – Беродуал; 1/2/3/4 – схемы лечения: 1 доза х 1 раз в день/1 доза х 2 раза в день/1 доза х 3 раза в день/1 доза х 4 раза в день соответственно.

- ФЖЕЛ – изменение показателя «форсированная жизненная емкость легких» в литрах;
- ПСВ – изменение пиковой скорости выдоха (%);
- $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, % – индекс Тиффно – чувствительный индекс наличия или отсутствия ухудшения проходимости дыхательных путей;
- $СОС_{25-75\%}$ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ.

В группе 2 (Ипратерол-натив/Беродуал) анализ «затраты – эффективность» проводился на основании основного параметра клинической эффективности – $ОФВ_1$ (л) (*табл. 9б*).

Коэффициент CER препарата Тиотропиум-натив в 1,36/1,21/1,51/2,88 раза меньше, чем показатель CER препарата Беродуал (по показателям $ДОФВ_1$, ДФЖЕЛ, $ДОФВ_1$/ФЖЕЛ и $ΔСОС_{25-75\%}$ соответственно). Во 2-й группе показатель CER препарата Ипратерол-натив в 1,59 раза ниже, чем у оригинального препарата Беродуал.

Полученные данные показывают, что использование отечественных воспроизведенных лекарственных препаратов Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив в терапии ХОБЛ обеспечивает наименьшее расходование финансовых средств с учетом более низкого коэффициента «затраты – эффективность», что позволяет сделать вывод, что данные варианты лекарственной терапии являются экономически выгодными и могут считаться доминантными лекарственными технологиями в лечении ХОБЛ.

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Однофакторный анализ чувствительности позволил определить степень устойчивости полученных результатов к колебанию розничных цен на анализируемые препараты. При этом было оценено, как должна измениться стоимость изучаемых ЛС, чтобы повлиять на результаты исследования. Установили, что при увеличении стоимости препаратов Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив на 10 и 5% соответственно и одновременном уменьшении стоимости препаратов Спирива и Беродуал на 10 и 5% соответственно лекарственные препараты компании «Натива» сохраняют свое фармакоэкономическое преимущество (*табл. 10*). Таким образом, можно сделать вывод о том, что в ходе исследования получены относительно устойчивые к изменению цен результаты и терапия дженерическими препаратами Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив будет считаться наиболее предпочтительной схемой лечения.

Для наглядности был произведен расчет затрат на один год терапии ХОБЛ на 1, 100 и 1 000 пациентов. Данные по затратам и экономии денежных средств представлены в *таблице 11*.

Из таблицы видно, что переход с препаратов Спирива и Беродуал на терапию препаратами Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив позволяет сэкономить от 505 тыс. руб. до 2,6 млн руб. на каждую 1 000 пациентов.

Результаты данного анализа позволяют руководству системы здравоохранения более эффективно планировать бюджеты на данную нозологию (ХОБЛ), а также вносить рекомендации по изменению различных нормативных документов и списков.

Таблица 9а. Анализ «затраты – эффективность». 1-я группа
Table 9a. Cost-effectiveness analysis. 1st group

ТН	Лекарственный препарат	С
9 566 ₽	Стоимость 24-недельного курса	12 214 ₽
0,2604 36 735	$ΔОФВ_1$, л CER, ₽/л	0,2434 50 182
0,3086 30 998	ΔФЖЕЛ, л CER, ₽/л	0,3256 37 513
4,576 2 090	$ΔОФВ_1$/ФЖЕЛ, % CER, ₽/%	3,863 3 162
0,2996 31 929	$ΔСОС_{25-75\%}$, л CER, ₽/л	0,1326 92 115

Таблица 9б. Анализ «затраты – эффективность». 2-я группа
Table 9б. Cost-effectiveness analysis. 2nd group

ИН	Лекарственный препарат	Б
3 276₽/6 552₽/ 9 828₽/13 104₽	Стоимость годового курса	3 781₽/7 563₽/ 11 344₽/ 15 126₽
149 22 44 66 88	$ΔОФВ_1$, мл **CER_1, ₽/мл** **CER_2, ₽/мл** **CER_3, ₽/мл** **CER_4, ₽/мл**	**108** 35 70 105 140

ОБСУЖДЕНИЕ

ХОБЛ – это хроническое заболевание, при котором у человека развивается серьезное затруднение дыхания. ХОБЛ постоянно прогрессирует, то есть состояние больного становится со временем хуже. ХОБЛ – остросоциальное заболевание, связанное в первую очередь с образом жизни пациентов. Огромный негативный вклад в общую заболеваемость ХОБЛ вносит табакокурение. Около 90% всех пациентов, страдающих ХОБЛ, имеют длительный стаж курения [16].

Распространенность табакокурения в России является одной из самых высоких в мире. Сегодня в нашей стране курят около 60% мужчин и 30% женщин (общее количество около 44 млн человек). Официальные данные показывают уровень в 2,4 зарегистрированных больных ХОБЛ в России. Однако, скорее всего, эта цифра существенно занижена. По данным эпидемиологических исследований, реальное количество больных ХОБЛ может находиться на отметке в 16 млн человек.

В первую очередь это связано с тем, что основная масса никотинозависимых людей не обращаются к врачам относительно своего здоровья на начальных этапах развития ХОБЛ. Диагностирование данного заболевания, к сожалению, приходится на поздние стадии развития, когда зачастую никакие современные лечебные про-

граммы не позволяют затормозить неуклонное прогрессирование этой болезни. В РФ число ежегодно регистрируемых больных с диагнозом «ХОБЛ», которая в 90% случаев развивается в результате табакокурения, увеличивается на 10–15% [8].

Учитывая данные особенности ХОБЛ в России, мы неизбежно сталкиваемся с большой социальной и экономической нагрузкой как на федеральном, так и на местном, региональном уровне. Поздняя диагностика и обострение заболевания приводят к увеличению прямых затрат на стационарное лечение, а в последующем и к увеличению косвенных затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, инвалидностью, недополученным ВВП и т.д. Именно поэтому крайне важно на начальном этапе обеспечить пациентов эффективными медикаментозными вариантами терапии, учитывающими экономическую составляющую, влияющую на бюджет из-за огромной распространенности данного заболевания.

Результаты клинических исследований, которые использовались в данной работе, показали, что при схожей клини-

Таблица 10. Анализ чувствительности
Table 10. Sensitivity analysis

		±5%		±10%	
		ТН	С	ТН	С
18 мкг/доза	Стоимость упаковки ЛП	1 793,61 ₽	2 072,08 ₽	1 879,02 ₽	1 963,03 ₽
	CMR	1 559,45 ₽		470,43 ₽	
	Q	16%		4%	
	$CER_{\Delta ОФВ1}$	38 572,26 ₽/л	47 673,23 ₽/л	40 409,03 ₽/л	45 164,12 ₽/л
	$CER_{\Delta ФЖЕЛ}$	32 547,69 ₽/л	35 637,79 ₽/л	34 097,58 ₽/л	33 762,12 ₽/л
	$CER_{\Delta ОФВ1/ФЖЕЛ}$	2 194,98 ₽/%	3 003,80 ₽/%	2 299,50 ₽/%	2 845,70 ₽/%
	$CER_{\Delta СОС25-75\%}$	33 525,42 ₽/л	87 508,78 ₽/л	35 121,87 ₽/л	82 903,06 ₽/л

		±5%	
		ИН	Б
500 + 250 мкг/мл	Стоимость упаковки ЛП	191,1 ₽	199,6 ₽
	CMR	152,6 ₽	
	Q	4%	
	$CER_{\Delta ОФВ1}$	23 ₽/мл	33 ₽/мл

Таблица 11. Экономия бюджета на годовой курс терапии для 1, 100 и 1 000 пациентов
Table 11. Budget cost cuttings for an annual course of therapy for 1, 100 and 1,000 patients

			На 1 пациента		На 100 пациентов		На 1 000 пациентов	
			Стоимость курса терапии	Экономия	Стоимость курса терапии	Экономия	Стоимость курса терапии	Экономия
Тиотропия бромид	18 мкг/доза	ТН	9 566 ₽	2 648 ₽	956 592 ₽	264 846 ₽	9 565 920 ₽	2 648 464 ₽
		С	12 214 ₽		1 221 438 ₽		12 214 384 ₽	
Фенотерол + ипратропия бромид	500 + 250 мкг/мл 1 раз в сутки	ИН	3 276 ₽	505 ₽	327 600 ₽	50 544 ₽	3 276 000 ₽	505 440 ₽
		Б	3 781 ₽		378 144 ₽		3 781 440 ₽	
	500 + 250 мкг/мл 2 раза в сутки	ИН	6 552 ₽	1 011 ₽	655 200 ₽	101 088 ₽	6 552 000 ₽	1 010 880 ₽
		Б	7 563 ₽		756 288 ₽		7 562 880 ₽	
	500 + 250 мкг/мл 3 раза в сутки	ИН	9 828 ₽	1 516 ₽	982 800 ₽	151 632 ₽	9 828 000 ₽	1 516 320 ₽
		Б	11 344 ₽		1 134 432 ₽		11 344 320 ₽	
	500 + 250 мкг/мл 4 раза в сутки	ИН	13 104 ₽	2 022 ₽	1 310 400 ₽	202 176 ₽	13 104 000 ₽	2 021 760 ₽
		Б	15 126 ₽		1 512 576 ₽		15 125 760 ₽	

NATIVA



Надежный контроль хронической обструктивной болезни легких



РУ: ЛП-003744



РУ: ЛП-003359



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-003125





РУ: ЛП-003400



РУ: ЛП-003487



РУ: ЛП-003180



РУ: Р N002275/02



РУ: Р N000442/02



РУ: ЛП-004222



РУ: ЛП-002943



РУ: ЛП-003139

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

Компания «Натива» является исполнителем государственных контрактов Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»
Информация предназначена только для специалистов здравоохранения
Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, тел.: (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

МИНПРОМТОРГ РОССИИ

ческой эффективности/безопасности/влиянии на качество жизни при переходе на более дешевые отечественные препараты Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив происходит снижение прямых медицинских затрат на терапию ХОБЛ без потери в качестве данной фармакотерапии.

Анализ «затраты – эффективность» дополнил перечень преимуществ перехода на отечественные аналоги, подтвердив, что затраты на единицу эффективности при использовании Тиотропиума-натив и Ипратерола-натив ниже, чем у альтернативных зарубежных конкурентов (Спирива и Беродуал).

Предел прочности полученных результатов в ходе проведенного анализа чувствительности закрепил границы дисконтирования на рубеже ±10% для препарата Тиотропиум-натив и ±5% для препарата Ипратерол-натив (одновременное повышение цены отечественного дженерика на +10 и +5% соответственно с одновременным снижением стоимости оригинального препарата на -10 и -5% соответственно), что может говорить о надежности полученных расчетов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переход пациентов с ХОБЛ на терапию препаратами Тиотропиум-натив и Ипратерол-натив является фармакоэкономически обоснованной и доминантной альтернативой по сравнению с терапией препаратами Спирива и Беродуал.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019 Report. https://gold-copd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.6-FINAL-08Nov2018-wms.pdf.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2018. http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/.
3. Gino Scalone. Pharmacological approach and adherence to treatment recommendations in frequently and non-frequently exacerbating COPD patients from Italy: MISTRAL – The prospective cohort, observational study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 53: 68-77/
4. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006; 27(2): 397-412.
5. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (accessed 14 October 2018).
6. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5.
7. Хроническая обструктивная болезнь легких: руководство для практикующих врачей. С.И. Овчаренко, И.В. Лещенко [и др.]. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 192 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). ISBN 978-5-9704-3578-6. [Chronic obstructive pulmonary disease: a guide for practitioners. S.I. Ovcharenko, I.V. Leshchenko [et al.]. Under the editorship of A.G. Chuchalin. M.: GEOTAR-Media, 2016. 192 p. ("A medical specialist's library" series). ISBN 978-5-9704-3578-6.] (In Russ).
8. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких. Киров: ЭВ, ЦМП КОГБУЗ «МИАЦ», 2017. http://sovetskcrb.medkirov.ru/. [Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Kirov: EV, CMP KOGBUZ "MIAC", 2017. http://sovetskcrb.medkirov.ru/.] (In Russ).
9. COPD http://hobl-online.ru/.
10. Miller J.D., Foster T., Boulanger L. et al. Direct costs of COPD in the U.S.: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) data. *COPD.* 2005; 2: 311-318.
11. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с., ил. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014). Trans. from English under the editorship of A.S. Belevsky. M.: Russian Respiratory Society, 2014. 92 p., Ill.] (In Russ).
12. Celli B.R., MacNee W., Agusti A. et al. *European Respiratory Journal*. 2004; 23 (6): 932-946.
13. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А., Хрипаева В.Ю. Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от клинических рекомендаций к реальной практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2017; 14: 24-32. [Nedogoda S.V., Tsoma V.V., Ledyaeva A.A., Khripaeva V.Yu. Modern possibilities for COPD management in Russia: from clinical guidelines to real practice. *Effektivnaya Farmakoterapia*. 2017; 14: 24-32.] (In Russ).
14. Визель А.А., Ермолова С.О., Бердникова Н.Г. и др. Бронхолитическая терапия в реальной клинической практике: сравнение оригинального иностранного и отечественного воспроизведенного препаратов. *РМЖ. Пульмонология.* 2017; 25, 18: 1275–1280. [Wiesel A.A., Ermolova S.O., Berdnikova N.G., et al. Bronchodilator therapy in real clinical practice: a comparison of the original foreign and domestic generics. *RMJ. Pulmonologiya*. 2017; 25, 18: 1275–1280.] (In Russ).
15. Государственный реестр предельных отпускных цен. http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx. [The state register of maximal selling prices. http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx.] (In Russ).
16. Макарова М.А. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких. *Астма и аллергия*. 2016; 4: 19-20. [Makarova M.A. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Astma i Allergiya*. 2016; 4: 19-20. (In Russ).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual
РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).



www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

РЕКЛАМА

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-106-109

Адеметионин в терапевтической практике

Заболевания печени сегодня являются серьезной медико-социальной проблемой, так как большую часть пациентов с данной патологией составляют лица трудоспособного возраста. Более того, смертность от заболеваний печени растет с каждым годом. О современных возможностях терапии в гепатологии мы беседуем с научным руководителем гастроэнтерологического отделения Клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), доктором медицинских наук, профессором кафедры факультетской терапии № 1 Валерием Михайловичем Маховым.

Ademethionine in therapeutic practice

Today, liver diseases are a serious medical and social issue, as the majority of patients with this pathology are the working age population. Moreover, the liver cancer death rates are increasing every year. We interviewed Valery Mikhailovich Makhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Faculty Therapy Department No. 1, Academic Adviser of the Gastroenterology Department of Vinogradov Faculty Therapy Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) about the modern therapeutic possibilities in hepatology.

– Уважаемый Валерий Михайлович, насколько актуальна проблема патологии печени в России и в мире?

– Это одна из самых актуальных проблем. Около 2 млрд человек в мире имеют тот или иной вариант патологии этого важнейшего органа. То, что до сих пор не создан аппарат искусственной печени, уже свидетельствует о многообразии функций, возложенных на этот орган. Но главной функцией печени следует считать обезвреживание. Именно печень переводит все, что поступает из кишечника, – продукты разложения белка, токсины микробов – в безвредные вещества, циркулирующие в кровеносной системе и попадающие в ткани. Естественно, «выпадение» этой функции является очень значимым. Вторая наиболее важная функция печени – синтетическая.



– Какие подходы к терапии патологии печени существуют в современной медицине?

– В первую очередь необходимо сказать об этиотропном лечении, направленном на устранение причины, вызывающей то или иное повреждение. Например, это противовирусная терапия при вирусных гепатитах, удаление токсически действующих элементов при болезнях накопления. Большую роль в терапии заболеваний печени играют гепатопротекторы. Авторы, которые ввели это понятие в 1970 г., полагали, что гепатопротекторы содержат вещества, стимулирующие регенерацию гепатоцитов и устраняющие повреждения, нанесенные гепатоциту каким-либо этиологическим фактором. К веществам этой группы предъявлялись чрезмерные требования. Считалось, что они должны уменьшать воспалительный процесс, подавлять развитие соединительной ткани, стимулировать регенерацию гепатоцитов и других структур печени, интенсифицировать метаболизм гепатоцита. Безусловно, одно вещество не может выполнять все эти функции, поэтому гепатопротекторы делятся на несколько видов.

Коллектив авторов во главе с профессором О. Н. Минушкиным представил наиболее удачную классификацию гепатопротекторов, в основе которой лежит принцип воздействия веществ на синдромы, характерные для определенной патологии. Во-первых, выделены эссенциальные фосфолипиды – гепатопротекторы, которые влияют на печеночный цитолиз и одновременно воздействуют на жировую инфильтрацию печени. Во-вторых, урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) и адеметионин, воздействующие на очень важный и тревожный симптом в патологии печени, – нарушение выделения из гепатоцита желчи со всеми ее компонентами. Эти препараты используют как раздельно, так и комбинированно.

– Какую нишу занимает адеметионин в терапии патологии печени и каковы показания к его применению? Какими фармакологическими эффектами и клиническими возможностями обладает этот препарат?

– Адеметионин – это естественный продукт жизнедеятельности организма. Он синтезируется из метионина, являющегося незаменимой аминокислотой и поступающего из пищи, и аденозин-трифосфорной кислоты, которая является естественным продуктом, отвечающим за энергетический обмен в организме. Адеметионин, синтезируемый в печени, в основном находится в печени и в головном мозге, и лечебное действие этого вещества при его недостатке направлено преимущественно на эти органы.

Адеметионин является донатором метильных групп и индуктором ферментов, поэтому при его нехватке страдают все метаболические процессы. Адеметионин также обладает заметным воздействием на фактор некроза опухолей, т.е. на цитокин, во многом определяющий воспалительный процесс и являющийся главным агентом,

приводящим к воспалительной реакции, некрозу и т. д. Любая патология печени сопровождается снижением нативного, т. е. истинного уровня адеметионина, свойственного организму. Таким образом, его введение можно считать заместительной терапией.

Адеметионин положительно воздействует на мембраны гепатоцитов и митохондрий, повышает синтез глутатиона и таурина – веществ, уровень которых снижается при любой патологии печении. Снижение уровня глутатиона приводит к высокому уровню перекисного окисления липидов, что не идет на пользу при этой патологии, а снижение таурина, обладающего детоксикационными свойствами, является негативным фактором, влияющим на клинические проявления.

Доказательная база адеметионина весьма убедительна, препарат позитивно оценивается ведущими гепатологами России. Поэтому адеметионин можно и нужно применять практически при всех заболеваниях печени. В первую очередь он является одним из основных элементов терапии при всех вариациях алкогольной болезни печени – жировой дистрофии, алкогольном гепатите. Даже при такой трудно поддающейся терапии форме алкогольной патологии, как цирроз печени, применение адеметионина дает положительный эффект.

При алкогольном циррозе российские гепатологи рекомендуют применять адеметионин курсом от нескольких месяцев до 2 лет. Это уникальная ситуация, когда положительное действие препарата сохраняется в течение столь длительного срока. В качестве стартовой терапии адеметионин назначают внутривенно 1 раз в сутки (1 ампула содержит 400 мг), как правило, в течение 2–3 недель. Затем переходят на пероральный прием препарата, дозы которого выше – до 1600 мг, но в среднем назначают 800 мг ежедневно. Адеметионин можно вводить и внутримышечно, при этом эффективность препарата такая же, как при внутривенном применении. Длительность приема определяется в соответствии с клиническими проявлениями и анализами лабораторных маркеров печеночного цитолиза и холестаза, которые служат показателем эффективности любой терапии патологии печени. Анализ публикаций позволяет утверждать, что прием адеметионина даже при достаточно далеко зашедших стадиях заболеваний печени алкогольной этиологии, т. е. при циррозе, приводит не только к улучшению клинических и биохимических показателей, но и к снижению продолжительности периода нетрудоспособности пациентов и уменьшению количества визитов к врачу.

Пероральный прием должен сопровождаться внимательным анализом таких симптомов, как тошнота, боль в эпигастрии, иногда расстройство стула. Связано это с тем, что адеметионин обладает низким, т. е. кислым pH, поэтому нужно осторожно назначать его лицам, имеющим в анамнезе язвенную болезнь, антральный гастрит. Эти побочные эффекты легко и быстро устранимы при снижении дозы препарата или при назначении средств, воздействующих на кислотопродукцию.

БАКТЕРИИ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ СТАНОВЯТСЯ ТОКСИЧНЫМИ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ К КОНЦЕНТРАЦИИ ИСКУССТВЕННЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ САХАРА ВСЕГО 1 МГ/МЛ

Группа ученых из Израиля и Сингапура установила токсичность шести искусственных заменителей сахара (аспартам, сукралоза, сахарин, неотам, адвантам и ацесульфам калия) и десяти спортивных добавок, содержащих данные искусственные заменители сахара. Бактерии в пищеварительной системе становятся токсичными при экспозиции к концентрации данных искусственных заменителей сахара всего 1 мг/мл. Ученые модифицировали биолюминесцентные бактерии E. coli, которые люминесцируют при обнаружении ядовитых веществ. Исследователи установили, что потребление искусственных заменителей сахара неблагоприятно воздействует на микробную деятельность в кишечнике, что может вызывать широкий спектр патологических состояний. Искусственные заменители сахара используются во многих продуктах и безалкогольных напитках с низким содержанием сахара. Более того, было установлено, что искусственные заменители сахара загрязняют окружающую среду и могут быть обнаружены в питьевой воде, а также в поверхностных и грунтовых водах. Результаты исследования позволили сделать вывод об относительной токсичности искусственных заменителей сахара и потенциальном негативном воздействии на микрофлору кишечника и окружающую среду. Авторы исследования отмечают, что биолюминесцентная панель может использоваться для выявления искусственных заменителей сахара в окружающей среде.

УЧЕНЫЕ ДОКАЗАЛИ, ЧТО СОБЛЮДЕНИЕ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЫ МОЖЕТ СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ (ВМД)

Диета, богатая фруктами, овощами, бобовыми и рыбными продуктами, играет важную роль в предотвращении развития ВМД. Ученые из Франции установили, что соблюдение средиземноморской диеты связано со снижением риска развития возрастной макулярной дегенерации. Исследователи провели анализ взаимосвязи между соблюдением средиземноморской диеты и инцидентностью поздних стадий ВМД на основе данных, полученных в ходе двух крупных исследований. В первом исследовании приняли участие 4446 человек в возрасте 55 лет и старше, во втором исследовании приняли участие 550 человек в возрасте 73 лет и старше. Ученые определили поздние стадии инцидентной ВМД у 155 участников исследований. В полностью скорректированной модели участники исследований, которые соблюдали средиземноморскую диету, демонстрировали значительно сниженный риск развития инцидентной ВМД. Авторы проведенного анализа отмечают, что полученные данные показали, что диета, богатая полезными питательными продуктами, такими как фрукты, овощи, бобовые и рыба, играет важную роль в предотвращении развития ВМД.

Адеметионин как вещество, воздействующее на внутрипеченочный холестаз, используют и при лекарственных поражениях печени, например при назначении аминазина, при первичном билиарном гепатите, ранее известном как первичный билиарный цирроз, когда синдром холестаза является ведущим и в плане клиники, и в плане реакции печеночных ферментов, повышения билирубина, а также при первичном склерозирующем холангите. Среди патологий, которые могут сопровождаться внутрипеченочным холестазом, и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), форма стеатогепатита.

Особо следует сказать о применении адеметионина при холестазе беременных, сопровождающемся снижением функции печении и зудом. Эта весьма непростая ситуация требует довольно интенсивного лечения, и во главу угла ставится забота и о самой женщине, и о ребенке, что повышает требования к препаратам. Важно, что применение адеметионина при холестазе беременных продемонстрировало высокую клиническую эффективность и полную безопасность для плода.

Если говорить о профилактическом применении адеметионина, то можно напомнить о том, что пероральные контрацептивы, широко применяемые сегодня, являются фактором риска развития внутрипеченочного холестаза. Поэтому вполне оправданно назначение адеметионина женщинам, принимающим пероральные контрацептивы, тем более что легкий антидепрессивный эффект этого препарата позволит повысить качество жизни пациенток и предотвратить развитие холестаза.

Адеметионин предлагается использовать при синдроме профессионального выгорания, когда человек нуждается в поддержке, направленной на устранение депрессии. Как известно, такие состояния часто сопровождаются употреблением алкоголя, сильных антидепрессантов, успокоительных средств.

Адеметионин с успехом применяется и при патологии печени вирусной этиологии, и при гепатитах В и С. Причем воздействие препарата заключается также в уменьшении астении, тревоги. Нужно отметить, что в рекомендациях по применению интерферона при вирусной патологии печени отмечено, что интерфероны приводят к депрессии. Поэтому назначение адеметионина в качестве препарата сопровождения в этой ситуации весьма желательно.

Эффективность адеметионина, как подчеркивают применяющие его врачи, не снижается при повторных курсах. Это очень важно. К нему можно обращаться снова и снова.

– Как соотносятся в терапии патологии печени два гепатопротектора – адеметионин и УДХК?

– Необходимо обозначить различия в способах воздействия этих гепатопротекторов в терапии внутрипеченочного холестаза. Эффективность УДХК заключается, во-первых, в уменьшении токсического эффекта желчных кислот за счет вытеснения из общего пула циркулирующих желчных кислот липофильных желчных кислот. Второй эффект этого препарата – уменьшение концентрации холестерина, поступающего при рециркуляции в печень, гепатоцит и желчные ходы, за счет подавления всасывания холестерина из терминального отдела тонкой кишки. Там же происходит и улучшение реологических свойств желчи. Отличие адеметионина заключается в том, что он воздействует на текучесть и проницаемость клеточных мембран гепатоцитов, митохондрий, холангиоцитов.

Анализ клинических исследований, оценивающих эффективность применения УДХК и адеметионина, показал, что эти препараты практически сопоставимы, но следует помнить и об их индивидуальных преимуществах. Адеметионин позитивно влияет на функцию мозга. Именно с этого эффекта началось внедрение этого вещества в медицинскую практику. Впервые его начали использовать психиатры как препарат, снижающий алкогольную зависимость и явления депрессии у психиатрических пациентов. Далее было выявлено, что прием адеметионина у этих пациентов приводил также к улучшению функции печени. Затем акцент, конечно, сместился на гепатотропное влияние адеметионина. Но компонент антидепрессивного действия этого препарата является дополнительным плюсом, если решать, кому назначать этот препарат. Психиатры продолжают использовать его как антидепрессант, правда, в сравнении с мощными современными антидепрессантами – трициклическими, ингибиторами обратного захвата серотонина, безусловно, адеметионин менее эффективен. Но его применение при легких депрессивных и тревожных расстройствах, тем более в сочетании с нарушениями функции печени, обусловленными либо приемом алкоголя, либо предшествующим приемом серьезных антидепрессантов, целесообразно.

Есть еще одно наблюдение: при внутрипеченочном холестазе беременных сопоставление эффективности обоих препаратов показало некоторое преимущество УДХК. Но в некоторых работах по сравнению препаратов был сделан весьма интересный вывод. Если каждый препарат в отдельности имел весьма позитивный эффект – уходил зуд, снижалась активность печеночных ферментов, ферментов цитолиза, то их совместное применение продемонстрировало более выраженный эффект. Звенья воздействия этих препаратов все-таки различаются, поэтому их комбинирование является полезным для пациентов.

– Какое место занимает развитие НАЖБП в общей заболеваемости? Каковы современные принципы диагностики и терапии НАЖБП?

– НАЖБП среди патологий печени выходит на первое место. Обусловлено это тем, что болезнь имеет многофакторную этиологию. Первой причиной является нарушение жирового обмена, что особенно значимо, учитывая эпидемию ожирения. У лиц с ожирением 2–3-й степени НАЖБП наблюдается уже в 100% случаев. Большую роль играет нарушение липидного обмена: дислипидемия и гиперлипидемия сейчас чрезвычайно распространены.

Видимо, скоро НАЖБП обретет свое «гражданство» в метаболическом синдроме, наряду с другими определяющими его критериями. НАЖБП называют болезнью-невидимкой, длительное время протекающей незаметно и подчас обнаруживающейся случайно. Гепатомегалия, свойственная НАЖБП, обычно не привлекает внимания пациента, однако появление в желчном пузыре билиарного сладжа и мелких конкрементов, в связи с повышенной продукцией холестерина, заставляет пациентов прийти к врачу.

НАЖБП требует применения пункционной биопсии печени при обязательной регистрации отсутствия токсических доз алкоголя. В последнее время широко используются инструментальные возможности диагностики фиброзирования печени с помощью УЗ-эластометрии, появились чувствительные методы выявления синдрома печеночного цитолиза и холестаза. Выявление инсулинорезистентности или более серьезных нарушений углеводного обмена, дислипидемии позволяет поставить диагноз, не прибегая к такому серьезному методу, как пункционная биопсия печени, так как этот метод несет в себе значительную опасность тяжелых осложнений.

Выявление НАЖБП как предиктора желчнокаменной болезни и ИБС требует применения лекарственных препаратов, направленных, прежде всего, на нормализацию жирового обмена. Сама по себе НАЖБП, если речь идет не о стеатогепатите, – это доброкачественная патология, нуждающаяся в длительном поддержании диеты и физической активности. Однако при НАЖБП можно использовать и гепатопротектор адеметионин, особенно при синдроме холестаза, даже минимальном. Нужно взвесить, что рекомендовать – УДХК или адеметионин. При этом необходимо исходить из концентрации холестерина, состояния желчи и из маркеров цитолиза и холестаза. Решение принимает врач, ориентируясь на свой опыт и на преобладающие звенья патогенеза в каждой конкретной ситуации.

– Сегодня отечественные компании стремятся наполнить рынок доступными и качественными дженерическими препаратами. Компания Канонфарма Продакшн выводит на рынок один из новых препаратов адеметионина – Самеликс. Каковы его перспективы?

– Можно только приветствовать появление в арсенале наших врачей новых, доступных по цене российских препаратов адеметионина, таких как Самеликс, что гарантирует ряд фармакоэкономических преимуществ препарата, снижающих расходы на лечение, и повышает приверженность пациентов к назначенной терапии. Именно поэтому Самеликс – ожидаемая гепатологами, гастроэнтерологами и терапевтами новинка с весьма разумным соотношением цена/качество от известного российского производителя высококачественных препаратов. Применение препарата Самеликс рекомендовано при наиболее распространенных заболеваниях печени. В соответствии с инструкцией медицинского применения препарата, это:

- жировая дистрофия печени;
- хронические и вирусные гепатиты;
- токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые и противотуберкулезные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);
- хронический бескаменный холецистит;
- холангит;
- цирроз печени;
- внутрипеченочный холестаз у беременных;
- симптомы депрессии[1].

Препарат Самеликс разрешен с 18 лет, выпускается в форме таблеток 400 мг, но вскоре будет доступен и в парентеральной форме, что сделает возможным рекомендованную ступенчатую терапию заболеваний печени.

Беседовала Ксения Кириллова

[1] Более подробную и развернутую информацию см. в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Самеликс®



DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-110-116

Актуальные вопросы диагностики и лечения
СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Д.И. ТРУХАН, В.В. ГОЛОШУБИНА, Д.С. ИВАНОВА
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович – д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
тел.: +7 (381) 274-44-27;
e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Голошубина Виктория Владимировна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
тел.: +7 (381) 274-44-27;
e-mail: goloshubina_vv@mail.ru

Иванова Дарья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
тел.: +7 (381) 274-44-27;
e-mail: darja.ordinator@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Проблема синдрома раздраженного кишечника (СРК) остается актуальной для практической деятельности интерниста и гастроэнтеролога, о чем свидетельствует большое число материалов по этой проблеме, опубликованных в последние годы и затрагивающих различные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения этого заболевания. В статье рассмотрена эволюция диагностических критериев СРК в рамках международного консенсуса «Римские критерии».
Недостаточный эффект от терапии СРК ex juvantibus часто не является следствием неправильной диагностики, а обусловлен наличием у пациента нарушений кишечного микробиоценоза. В этой ситуации целесообразно провести коррекцию микробного пейзажа кишечника с использованием препаратов пробиотического действия. Эффективность в уменьшении симптомов синдрома раздраженного кишечника достоверно продемонстрировали специфические штаммы пробиотиков, такие как Bifidobacterium infantis 35624.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диагностика, нарушения кишечного микробиоценоза, лечение, пробиотики, Bifidobacterium infantis 35624

Для цитирования: Трухан Д.И., Голошубина В.В., Иванова Д.С. Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2018; 21: 110-116. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-110-116.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Actual issues of diagnosis and treatment
OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Dmitry I. TRUKHAN, Victoria V. GOLOSHUBINA, Darya S. IVANOVA
Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: 644043, Omsk city, Lenin street, house 12

Author credentials:

Trukhan Dmitry Ivanovich – Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation
тел.: +7 (381) 274-44-27;
e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Goloshubina Victoria Vladimirovna – assistant professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education«Omsk state medical university»Ministry for Public Health of the Russian Federation; тел.: +7 (381) 274-44-27;
e-mail: goloshubina_vv@mail.ru

Ivanova Darya Sergeevna – assistant professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education«Omsk state medical university»Ministry for Public Health of the Russian Federation; тел.: +7 (381) 274-44-27;
e-mail: darja.ordinator@mail.ru

ABSTRACT

The problem of irritable bowel syndrome (IBS) remains relevant for practice internist and gastroenterologist, as evidenced by the large number of publications in recent years on this issue, affecting various aspects of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of IBS. The article describes the evolution of diagnostic criteria for IBS as part of an international consensus «Rome criteria».
Lack of effect of the treatment of IBS ex juvantibus often not a consequence of an incorrect diagnosis, and due to the presence in the patient's intestinal disorders microbiocenosis. In this situation, it is expedient to correct the microbial landscape of the intestine

with the use of probiotic agents. Efficacy in reducing the symptoms of irritable bowel syndrome has reliably demonstrated specific strains of probiotics, such as Bifidobacterium infantis 35624.

Keywords: *irritable bowel syndrome, diagnosis, disorders of intestinal microbiocenosis, treatment, probiotics, Bifidobacterium infantis 35624*

For citing: Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Ivanova D.S. Actual issues of diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 111-. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-110-116.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) по праву сохраняет ведущие позиции среди функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В соответствии с определением, приведенным в рекомендациях группы международных экспертов (1999) «Римские критерии II», СРК – это функциональные нарушения кишечника, при которых боли в животе сочетаются с дефекацией или изменениями характера стула, обычно с какими-либо его нарушениями, в сочетании с метеоризмом [1].

Этой группой экспертов в 2000 г. было предложено более расширенное определение СРК, при этом не меняющее сути предыдущего. СРК – это устойчивая совокупность функциональных кишечных расстройств продолжительностью не менее 12 недель на протяжении последних 12 месяцев, проявляющаяся болью и/или дискомфортом в животе, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника: изменениями частоты стула, консистенции кала, самого акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации), выделением слизи с калом, метеоризмом.

«Римские критерии III» (2006 г.) ограничили временной критерий СРК: «…рецидивирующая боль и/или дискомфорт, по крайней мере, 3 дня в месяц, связанные с двумя или более симптомами, в течение 12 недель за предшествующий период в 6 месяцев» [2, 3]. Последняя редакция консенсуса «Римские критерии IV» (2016 г.) уточняет временной критерий и диагностические критерии СРК – наличие рецидивирующей абдоминальной боли в среднем как минимум 1 раз в неделю за предшествующие 3 месяца, ассоциированной с двумя и более симптомами/факторами: 1) дефекацией; 2) изменением частоты стула; 3) изменением формы стула. При этом симптомы должны анамнестически отмечаться в течение последних 6 месяцев и более при отсутствии явных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования [4, 5]. Из последней редакции определения СРК исключен термин «дискомфорт» на том основании, что не во всех мировых языках имеется данное слово, и часто неопределенная трактовка понятия «дискомфорт» пациентами приводит к ошибочному диагнозу. Фраза «облегчение после дефекации» модифицирована и заменена на «связанную с дефекацией» в связи с тем, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, а ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации [5].

Причины и механизмы формирования СРК до настоящего времени окончательно не изучены. В консенсусе отмечается, что одномоментно действуют не один, а несколько причинных факторов, запускающих, соответственно, несколько патофизиологических механизмов. Среди них сегодня особой актуальностью обладают: социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, фенотипическая предрасположенность (возможность формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК); психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг – кишечник»), субклиническое «*low-grade*»-воспаление, концепция постинфекционного СРК, нарушения кишечного микробиоценоза, диетические факторы [4, 5].

Проблема курации пациентов с СРК заключается в том, что в каждом конкретном случае отмечается индивидуальное сочетание причинных факторов и механизмов развития болезни. К значимым факторам риска развития СРК относятся: женский пол (риск в 4 раза выше); возраст (до 30–40 лет); место проживания (мегаполисы); образование (высшее гуманитарное); профессиональная принадлежность (работники умственного труда и работники культуры); социальная среда обитания (неполные семьи, детские дома); низкий уровень социальной поддержки [3]. СРК служит своеобразным эталоном для понимания патогенетической сути функциональных гастроинтестинальных расстройств, поскольку является наиболее распространенной и изученной патологией. Вместе с тем проблема СРК остается актуальной для практической деятельности интерниста и гастроэнтеролога, о чем свидетельствует большое число публикаций в последние годы по этой проблеме, затрагивающих различные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения СРК. Актуальность проблемы СРК связана и со значительным снижением качества жизни пациентов. Так, сравнение качества жизни пациентов с СРК, а также пациентов с сахарным диабетом, острым инфарктом миокарда, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и депрессией показало, что у лиц,

страдающих СРК, качество жизни является наиболее низким среди всех указанных групп и сравнимо с пациентами, страдающими депрессией.

Диагностический алгоритм СРК может быть условно разделен на несколько этапов [6, 7]: I этап – постановка предварительного диагноза СРК на основании соответствия жалоб пациента «Римским критериям»; II этап – выделение ведущего симптома (боль, диарея, запор); III и IV этапы включают целенаправленное исключение органической патологии. Для этого проводится рекомендуемый «оптимум» диагностических тестов, в который входят: клинический анализ крови, копрограмма, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование, сигмоскопия пациентам до 45 лет, в возрасте после 45 лет – ирригоскопия или колоноскопия; V этап – назначение первичного курса лечения на 3–6 недель; VI этап – уточнение диагноза, при неэффективности лечения решается вопрос о дополнительных методах обследования индивидуально для каждого больного с целью его уточнения. С целью предупреждения ошибочной диагностики СРК у больных с другими формами патологии кишечника выделена группа симптомов, присутствие которых исключает диагноз СРК (симптомы «тревоги»). Активное выявление этих симптомов позволяет врачу избежать грубых диагностических ошибок [8, 9].

К симптомам «тревоги», исключающим диагноз СРК, относятся: 1) постоянная боль в животе, не связанная со стулом или усиливающаяся после дефекации; 2) ночная симптоматика – боль, диарея или другие симптомы, нарушающие ночной сон; 3) наличие крови в кале; 4) немотивированная потеря массы тела; 5) первое появление симптомов у лиц старше 50 лет; 6) онкологические заболевания кишечника у ближайших родственников; 7) повышение температуры тела до 37,4 °С и выше; 8) увеличение печени, селезенки, щитовидной железы и другие отклонения в общесоматическом статусе; 9) анемия; 10) лейкоцитоз; 11) увеличение скорости оседания эритроцитов; 12) отклонения в биохимических анализах крови.

Таким образом, активное выявление клинических симптомов СРК и отсутствие симптомов «тревоги» дает возможность поставить диагноз без применения сложных инструментальных исследований и назначить соответствующее лечение. «Римскими критериями IV» (2016 г.) определен минимум обследования пациентов с СРК: если болевая симптоматика связана тем или иным образом с изменениями стула, сохраняется в течение 3 месяцев и наблюдение за симптомами у пациента ведется с частотой 1 раз в неделю, то можно ограничиться минимальным обследованием, включающим общий анализ крови, мочи и кала, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин [5]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по СРК 2016 г. [10] к диагностическому минимуму добавлены исследование кала на скрытую кровь и определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе.

Постинфекционная форма СРК составляет 6–17% всех случаев СРК и может развиться у каждого третьего больного, перенесшего острую кишечную инфекцию [11–16]. К предрасполагающим факторам развития постинфекционной формы СРК относятся женский пол, наличие ипохондрии и неблагоприятные жизненные события на протяжении года, предшествующего заболеванию. Кроме этого, у части пациентов с СРК отмечается высокое бактериальное обсеменение кишечника.

Таким образом, активное выявление клинических симптомов СРК и отсутствие симптомов «тревоги» дает возможность терапевту/врачу общей практики поставить диагноз без применения сложных инструментальных исследований и назначить соответствующее лечение.

Проведение первичного курса лечения с последующей переоценкой диагноза представляет ключевой момент диагностики СРК. Целью такого лечения является устранение симптомов заболевания и проверка *ex juvantibus* правильности постановки диагноза, отсутствия необходимости дальнейшего поиска органической патологии и выполнения дополнительных диагностических процедур. В результате лечения пациент должен убедиться, что его состояние улучшается или хотя бы не ухудшается, что позволяет с большей уверенностью и по согласованию с пациентом принять решение не проводить дальнейшее обследование. Недостаточный эффект от терапии *ex juvantibus* часто не связан с недостаточной диагностикой, а обусловлен наличием у пациента нарушения кишечного микробиоценоза.

Учение о микробиоценозе кишечника зародилось еще в 1681 году, когда нидерландский натуралист, конструктор микроскопов Антони Ван Левенгук (*Antoni van Leeuwenhoek)* впервые обнаружил бактерии в фекалиях человека. С той поры прошло более 3 столетий, но проблема содружества человека и микроорганизмов до сих пор окружена множеством тайн и загадок. Более 400 различных видов и подвидов микроорганизмов населяют кишечник, общая биомасса которых достигает 2,5–3 кг (эквивалентно весу печени), а количество микробных клеток на порядок превосходит количество собственных клеток хозяина.

У пациентов с СРК состав микробиоты существенно отличается от здоровых пациентов [17]. В этой ситуации целесообразно провести коррекцию микробного пейзажа кишечника с использованием пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, а в ряде ситуаций и антибактериальных препаратов. Обоснованность и эффективность применения препаратов для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника, и в первую очередь пробиотиков при СРК, отмечены в ряде метаанализов и обзоров, а также рекомендациях международных экспертов, РГА и АКР [10, 18–24] и в последней редакции консенсуса «Римские критерии IV» [4, 5].

В аналитических обзорах и метаанализах, посвященных роли микрофлоры кишечника в формировании СРК, отмечается, что изменение кишечного микробиоценоза может инициировать симптомы СРК, изменяя нейромоторные сенсорные, барьерные функции кишечника и их взаимодействие по оси «головной мозг – кишечник». Анализ проведенных исследований свидетельствует, что

применение пробиотиков (наиболее хорошо изучены *Bifidobacterium spp*. и их комбинации с *Lactobacillus spp*.) в комплексной терапии СРК позволяет не только корректировать нарушения кишечного микробиоценоза, но и уменьшать общее число симптомов у больных с СРК, растяжение кишечной стенки, боль и вздутие живота, улучшать моторику кишечника, что в итоге способствует улучшению качества жизни пациентов [25–32].

Результаты исследований демонстрируют положительные эффекты пробиотиков у пациентов с СРК по сравнению с плацебо [33–36].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина. К пробиотикам относятся лечебно-профилактические препараты, конструируемые на основе живых бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Aerococcus, Escherichia* или апатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромицет, при естественном способе введения положительно влияющие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию функции его нормальной микрофлоры.

Механизм взаимодействия «пробиотик/хозяин» включает иммунологические и неиммунологические эффекты. К иммунологическим эффектам относятся: 1) активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно; 2) модулирование цитокиновых профилей; 3) вызов гиперергического ответа на пищевые аллергены [37].

Из неиммунологических эффектов выделяются: 1) переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами; 2) изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов; 3) производство бактериоцинов для подавления патогенов; 4) конкуренция с патогенами за адгезию; 5) модификация патогенных токсинов; 6) устранение супероксидных радикалов; 7) стимуляция продукции эпителиального муцина; 8) усиление барьерной функции кишечника.

Современные пробиотики должны соответствовать следующим требованиям: высокая жизнеспособность и биологическая активность; высокая адгезивность; содержание пробиотических штаммов 10^6–10^9; антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре; устойчивость к физико-химическим факторам (кислотность, осмотический шок, температура, действие желчных кислот и т. п.); сохранение стабильности на протяжении срока хранения; антибиотикоустойчивость; клинически доказанная эффективность и безопасность [12, 13, 21].

В зависимости от качественного состава бактерий, входящих в состав пробиотических препаратов бактерий, пробиотики подразделяются на три группы: моноштаммовые, содержащие один штамм бактерий определенного вида; мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов; многовидовые (многокомпонентные), состоящие из штаммов различных видов, принадлежащих к одному или к разным семействам бактерий. Однако необходимо отметить, что тезис о том, что «многокомпонентные пробиотики отличаются улучшенной функциональностью, активностью и эффективностью, обусловленной симбиозом и синергизмом разных видов микроорганизмов, входящих в состав препарата» и, соответственно, предпочтительнее моноштаммовых и мультиштаммовых пробиотиков, фактически базируется лишь на одном обзоре литературы, в котором он основывается только на результатах единичных экспериментальных сравнительных исследований у животных [38].

Способность пробиотиков устранять симптомы желудочно-кишечного дискомфорта у пациентов с СРК признана Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG), Управлением США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [39].

В последней редакции международного консенсуса «Римские критерии IV» содержится новый раздел «Кишечное микроокружение и ФГИР», рассматривающий роль кишечного микробиоценоза, пищи и питания и улучшающий понимание внутрипросветных аспектов формирования ФГИР, включены рекомендации экспертов по назначению различных пробиотических штаммов при ФГИР, в том числе и при СРК [4, 5].

Вместе с тем целесообразно учитывать, что коррекция микробного пейзажа кишечника с использованием пробиотиков проводится не *in vitro*, а *in vivo* [40, 41], и поэтому для эффективного восстановления кишечного микробиоценоза в ряде клинических ситуаций может потребоваться дополнительная коррекция хронической билиарной недостаточности [42–45], внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [46], нарушений моторики кишечника [41, 47] и проявлений астено-невротического синдрома [16, 48–50].

В метаанализах применения пробиотиков при СРК отмечено, что использование некоторых пробиотиков не продемонстрировало никакой пользы [27, 28, 32, 33, 37, 51].

В Рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации по СРК (2015) подчеркивается, что в настоящий момент Bifidobacterium infantis 35624 имеет «лучшую доказательную базу эффективности при СРК» [19].

Эффективность и безопасность Bifidobacterium infantis 35624 в плане уменьшения абдоминальной боли и других симптомов СРК продемонстрирована в ряде клинических исследований [25, 52–54].

В американском исследовании продемонстрирована способность *B. infantis* 35624 преодолевать в капсулированной форме агрессивные среды желудка и тонкого кишечника при изучении фекального выделения *B. infantis* 35624 до, в течение 8 недель ежедневного лечения и после него [55]. Представляют интерес результаты 2 экспериментальных исследований, в которых показано, что пероральное введение пробиотика *B. infantis* 35624 способствует уменьшению висцеральной чувствительности и, соответственно, висцеральной боли при воспалении [56] и колоректальном растяжении [57]. Подобным эффектом

не обладают другие пробиотики, в частности Lactobacillus salivarius UCC118 и Bifidobacterium breve UCC2003 [57].

К дополнительным плюсам B. infantis 35624 можно отнести способность пробиотика индуцировать иммуномодулирующие эффекты [58, 59]. В ирландском исследовании [58] отмечено, что пероральное введение *B. infantis* 35624 в течение 6–8 недель снижает повышенный уровень маркера воспаления – С-реактивного белка у пациентов 3 групп (язвенный колит, синдром хронической усталости и псориаз). Кроме этого, прием *B. infantis* 35624 вызвал снижение уровня воспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) у пациентов с псориазом и синдромом хронической усталости и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с язвенным колитом и синдромом хронической усталости. В швейцарском исследовании [59] у здоровых добровольцев показано, что *B. infantis* 35624 уменьшает микровоспаление, нормализуя баланс противо- и провоспалительных цитокинов – соотношение интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-10/ИЛ-12. Возможным объяснением этого эффекта является наличие на поверхности *B. infantis* 35624 специфического экзополисахарида (EPS624), способного модулировать секрецию цитокинов и снижать активацию транскрипционного фактора NF-κB [60].

Иммуномодулирующее и противовоспалительное свойства *B. infantis* 35624 актуальны для пациентов с СРК, поскольку современные данные подтверждают наличие микровоспаления слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК, которое и может служить причиной развития висцеральной гиперчувствительности, а также поддерживать избыточную рецепторную чувствительность слизистой оболочки кишечника. Кроме этого, эти свойства позволяют предполагать эффективность *B. infantis* 35624 не только при СРК, но и при болезни Крона, язвенном колите и других воспалительных заболеваниях кишечника.

В одном из последних метаанализов, проведенном американскими исследователями из нескольких университетов США [61], отмечено, что композиционные пробиотики, содержащие *B.* infantis, являются эффективным терапевтическим вариантом для пациентов с СРК, позволяющим существенно облегчить симптомы СРК (боли/неприятные ощущения в животе; вздутие/метеоризм; расстройства стула – диарея/запор; чувство неполного опорожнения кишечника и неотхождения газов; натуживание и ряд других проявлений, в том числе и негастроэнтерологических) без возможных побочных эффектов.

В «Римских критериях IV» (2016) подчеркивается, что среди множества пробиотических препаратов особое место занимает B. infantis 35624, и указано, что именно этот штамм «достоверно уменьшает боль в животе/дискомфорт, вздутие/метеоризм и нормализует стул по сравнению с плацебо» [4, 5]. Эффективность B. infantis 35624 доказана рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями [52, 53].

В исследовании [52], проведенном в Ирландии, принимали участие 77 мужчин и женщин с СРК. Это исследование включало все субтипы СРК: 28% – СРК с диареей, 27% – СРК с запором, 45% – смешанная форма СРК. Прием *B. infantis* 35624 в течение 8 недель обеспечил достоверное уменьшение функциональной боли в животе, неприятных ощущений и вздутия живота, проблем со стулом, а также уменьшение общей симптоматики, оцениваемой по 6-балльной шкале Лайкерта (Likert scale). Эффективность *B. infantis* 35624 отмечена у всех пациентов независимо от субтипа СРК. При этом позитивная клиническая динамика сопровождалась повышением содержания в сыворотке крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 до уровня здоровых лиц и нормализацией соотношения ИЛ-10/ИЛ-12. Использовавшийся в качестве сравнения пробиотик *Lactobacillus salivarius* UCC4331 не показал достоверного клинического и лабораторного улучшения.

В исследовании сотрудников университета Манчестера (Великобритания) приняли участие 362 пациентов с СРК, которые после 2-недельной стандартной терапии СРК были рандомизированы либо на группу плацебо, либо на группу принимавших лиофилизированный препарат *B. infantis* в капсулированной форме. Спустя 4 недели приема препарата существенно уменьшились боль в животе, неприятные ощущения и вздутие живота, чувство неполного опорожнения кишечника, газообразование в сравнении с плацебо [53].

Важно, что в этом исследовании отмечено улучшение общей оценки самочувствия и качества жизни пациентов (опросник IBS-QOL), которое в группе *B. infantis* 35624 было на 20% выше. Это показывает, что улучшение негастроэнтерологических симптомов СРК, которые рутинно не оцениваются в клинических исследованиях на фоне терапии *B. infantis* 35624, тоже важно для повышения удовлетворенности пациентов лечением [53].

Таким образом, пробиотик *B. infantis* 35624 способствует поддержанию нормальной кишечной микрофлоры и восстановлению нарушенного баланса микроорганизмов в кишечнике и расширяет терапевтические возможности интерниста в лечении пациентов с СРК, позволяя повысить эффективность проводимой терапии, учитывая индивидуальные особенности пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Drossman D.A. Presidental Address: Gastrointestinal illness and Biopsychosocial Model. *Psychosom Med*. 1998; 60: 258–267.
2. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3 rd edition. 2006. 1048 p.
3. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466-79.
4. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262–79.
5. Brian E. Lacy, Fermin Mearin, Lin Chang et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1393–407.
6. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bowel diseases. Clinical picture, diagnosis

and treatment. SPb .: SpecLit. 2013. 144 p.] (In Russ).
7. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Internal Diseases: Gastroenterology. SPb.: SpecLit, 2013. 367 p.] (In Russ).
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина**,** 2016. 168 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. M.: Practical medicine. 2016. 168 p.] (In Russ).
9. Трухан Д.И. На приеме пациентка с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2016; 17: 95-9. **[**Trukhan D.I. A female patient with irritable bowel syndrome at the doctor's. *Meditsinsky Sovet*. 2016; 17: 95-9.] (In Russ).
10. Синдром раздраженного кишечника. 2016 г. http://www.gastro.ru/userfiles/SRK_2016.pdf. [Irritable bowel syndrome. 2016 http://www.gastro.ru/userfiles/SRK_2016.pdf.] (In Russ).
11. Викторова И.А., Трухан Д.И., Солдатова Е.Ю. Сравнительный анализ схем комплексной и монотерапии больных с синдромом раздраженного кишечника. *Омский научный вестник*. 2008; 1(65): 97-104. [Viktorova I.A., Trukhan D.I., Soldatova E.Yu. Comparative analysis of integrated and monotherapy regimens for patients with irritable bowel syndrome. *Omsky Nauchny Vestnik*. 2008; 1 (65): 97-104.] (In Russ).
12. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2010; 7: 16-9. [Parfenov A.I., Ruchkina I.N. Post-infection irritable bowel syndrome. *Lechaschy Vrach*. 2010; 7: 16-9.] (In Russ).
13. Агафонова И.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Прянишникова А.С. Особенности терапии больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. *Фарматека*. 2011; 15: 50-5.[Agafonova I.A., Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Yakovenko A.V., Pryanishnikova A.S. Features of therapy in patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Pharmateca*. 2011; 15: 50-5.] (In Russ).
14. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Инфекционные агенты и синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2011; 2: 64-7. [Uspensky Yu.P., Zakharenko S.M., Fominykh Yu.A. Infectious agents and irritable bowel syndrome. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2011; 2: 64-7.] (In Russ).
15. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Борщ М.В. Постинфекционный синдром раздраженной кишки – особая форма функциональной кишечной патологии. *Лечащий врач*. 2012; 7: 16-21. [Samsonov A.A., Plotnikova E.Yu., Borsch M.V. Post-infectious irritable bowel syndrome as a special form of functional intestinal pathology. *Lechaschy Vrach*. 2012; 7: 16-21.] (In Russ).
16. Трухан Д.И., Викторова И.А., Багишева Н.В., Голошубина В.В. Синдром раздраженного кишечника: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 11-1: 89-93. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Goloshubina V.V. Irritable bowel syndrome: current issues of diagnosis and treatment. *Mezhdunarodny Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovany*. 2016; 11-1: 89-93.] (In Russ).
17. Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H.G., Kajander K., Kekkonen R.A., Tims S., de Vos W.M. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011 Nov; 141(5): 1792-801.
18. Ki Cha B., Mun Jung S., Hwan Choi C., Song I.D., Woong Lee H., Joon Kim H., Hyuk J., Kyung Chang S., Kim K., Chung W.S., Seo J.G. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhead-ominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Gastreonterol*. 2012; 46: 220–7.
19. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines-Irritable Bowel syndrome: a Global Perspective, September 2015. URL: http://www.worldgastroenterology.org/ UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-english-2015.pdf.
20. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний кишечника. Изд-во Чуваш. ун-та. 2013. 154 с. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Clinical presentation, diagnosis and treatment of major bowel diseases. Chuvash. University Publishing house. 2013. 154 p.] (In Russ).
21. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24(2): 92–101. [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2014; 24 (2): 92–101.]
22. Халиф. И.Л., Белоус С.С. Лечение синдрома раздраженного кишечника: равнение на пробиотики. *Справочник поликлинического врача*. 2014; 7: 56-60. [Khalif I.L., Belous S.S. Treatment of irritable bowel syndrome: focus on probiotics. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014; 7: 56-60.] (In Russ).
23. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2017. 223 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Intestinal diseases: clinical presentation, diagnosis and treatment. Novokuznetsk: Polygraphist LLC. 2017. 223 p.] (In Russ).
24. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром раздраженного кишечника и микробиота: пути оптимизации терапии. *Врач*. 2015; 5: 47-51. [Osadchuk M.A., Osadchuk M.M. Irritable bowel syndrome and microbiota: ways to optimize therapy. *Vrach*. 2015; 5: 47-51.] (In Russ).
25. McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008; 17: 2650-61.
26. Nikfar S., Rahimi R., Rahimi F. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(12): 1775-80.
27. Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K.R., Perera R., Roberts N., Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009 Feb 16; 9: 15.
28. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D., Schoenfeld P.S. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr; 104(4): 1033-49.
29. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Foxx-Orenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010; 59(3): 325-32.
30. Ortiz-Lucas M., Tobías A., Saz P., Sebastián J.J. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105(1): 19-36.
31. Hu Y., Tao L., Lyu B. A meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2015 May; 54(5): 445-51.
32. Dimidi E., Rossi M., Whelan K. Irritable bowel syndrome and diet: where are we in 2018? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Nov; 20(6): 456-63.
33. Whelan K. Editorial: The importance of systematic reviews and meta-analyses of probiotics and prebiotics. *Am J Gastroenterol*. 2014 Oct; 109(10): 1563-5.
34. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14; 21(10): 3072-84.
35. Zhang Y., Li L., Guo C., Mu D., Feng B., Zuo X., Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016 Jun 13; 16(1): 62.
36. Gallo A., Passaro G., Gasbarrini A., Landolfi R., Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An uptodate. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 28; 22(32): 7186-202.
37. Sebastián Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun-Jul; 40(6): 417-29.
38. Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics–A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004 Nov 15; 96(3): 219-33.
39. Ford AC., Vandvik PO. Irritable bowel syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2012 Jan 6; 2012: pii: 0410.
40. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний органов пищеварения. Чебоксары – Омск: Издательство Чувашского университета, 2017. 468 с. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Clinical presentation, diagnosis and treatment of major diseases of the digestive system. Cheboksary - Omsk, Chuvash University Publishing House. 2017. 468 p.] (In Russ).
41. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: актуальность оптимизации лекарственной терапии. *Журнал международной медицины*. 2016; 6: 82-6. [Trukhan D.I. Functional gastrointestinal disorders: topicality of the optimization of drug therapy. *Zhurnal Mezhdunarodnoy Meditsiny*. 2016; 6: 82-6.] (In Russ).
42. Бутов М.А., Ардатова В.Б., Шелухина С.В. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. Рязань, 2004. 39 с. [Butov M.A., Ardatova V.B., Shelukhina S.V. Biliary tract dysfunctions: diagnosis, medical correction. Ryazan, 2004. 39 p.] (In Russ).
43. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 1: 82-6. [Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Sivyakova O.N. Ursodeoxycholic acid in the complex treatment of patients with metabolic syndrome. *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2012; 1: 82-6.] (In Russ).
44. Чихачева Е.А., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Тактика коррекции нарушений микробиоценозов кишечника в комплексной терапии больных циррозом печени. *Терапевтический архив*. 2014; 4: 52-7. [Chikhacheva E.A., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. Approaches to the correction of intestinal microbiocenosis disor-

ders in the complex therapy of patients with liver cirrhosis. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2014; 4: 52-7.] (In Russ).
45. Трухан Д.И. Возможности гепатопротектора с пребиотическим действием. *Медицинский совет*. 2016; 9: 64-9. [Trukhan D.I. Possibilities of a hepatoprotector with prebiotic action. *Meditsinsky Sovet*. 2016; 9: 64-9.] (In Russ).
46. Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Настольная книга терапевта. Диагностический справочник. М.: Астрель, 2012. 672 с. [Kryukov N.N., Kachkovsky M.A., Babanov S.A., Verbovoy A.F. A table-top book of the therapist. Diagnostic manual. M.: Astrel. 2012. 672 p.] (In Russ).
47. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: выбор прокинетика с позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Медицинский совет*. 2017; 5: 108-15. [Trukhan D.I. Functional gastrointestinal disorders: a choice of prokinetics from the standpoint of comorbidity, clinical efficacy and drug safety. *Meditsinsky Sovet*. 2017; 5: 108-15.] (In Russ).
48. Сивякова О.Н., Конюк Е.Ф. Диагностика и лечение нейроциркуляторной дистонии. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 1: 44-7. [Sivyakova O.N., Konyuk E.F. Diagnosis and treatment of neurocirculatory dystonia. *Rossiysky Kardiologichesky Zhurnal*. 2006; 1: 44-7.] (In Russ).
49. Бутов М.А., Ворначева И.Ю., Еремина Ю.О., Кузнецов П.С., Маслова О.А., Полюнина Н.Н. Сульпирид в лечении заболеваний органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007; 1: 43-7. [Butov M.A., Vornacheva I.Yu., Eremina Yu.O., Kuznetsov P.S., Maslova O.A., Polyunina N.N. Sulpiride in the treatment of diseases of the digestive system. *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2007; 1: 43-7.] (In Russ).
50. Трухан Д.И. Тревожно-депрессивные расстройства у гастроэнтерологических пациентов в амбулаторно-поликлинической практике. *Фармация и фармакология*. 2015; Приложение 1: 116-7. [Trukhan D.I. Anxiety and depressive disorders in gastroenterological patients in outpatient practice. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2015; Appendix 1: 116-7.] (In Russ).
51. Brenner D.M., Chey W.D. Bifidobacterium infantis 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009 Winter; 9(1): 7-15.
52. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., O'Sullivan G.C., Kiely B., Collins J.K., Shanahan F., Quigley E.M. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005 Mar; 128(3): 541-51.
53. Whorwell PJ., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L., Kiely B., Shanahan F., Quigley E.M. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul; 101(7): 1581-90.
54. Aragon G., Graham D.B., Borum M., Doman D.B. Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 Jan; 6(1): 39-44.
55. Charbonneau D., Gibb R.D., Quigley E.M. Fecal excretion of Bifidobacterium infantis 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*. 2013 May-Jun; 4(3): 201-11.
56. Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B., McRorie J. Effects of Bifidobacterium infantis 35624 on post-inflammatory visceral hypersensitivity in the rat. *Dig Dis Sci*. 2011 Nov; 56(11): 3179-86.
57. McKernan D.P., Fitzgerald P., Dinan T.G., Cryan J.F. The probiotic Bifidobacterium infantis 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Sep; 22(9): 1029-35.
58. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., Shanahan F., Quigley E.M. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013 Jul-Aug; 4(4): 325-39.
59. Konieczna P., Groeger D., Ziegler M., Frei R., Ferstl R., Shanahan F., Quigley E.M., Kiely B., Akdis C.A., O'Mahony L. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut*. 2012 Mar; 61(3): 354-66.
60. Altmann F., Kosma P., O'Callaghan A., Leahy S., Bottacini F., Molloy E., Plattner S., Schiavi E., Gleinser M., Groeger D., Grant R., Rodriguez Perez N., Healy S., Svehla E., Windwarder M., Hofinger A., O'Connell Motherway M., Akdis C.A., Xu J., Roper J., van Sinderen D., O'Mahony L. Genome Analysis and Characterisation of the Exopolysaccharide Produced by Bifidobacterium longum subsp. longum 35624™. *PLoS One*. 2016 Sep 22; 11(9): e0162983.
61. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jul; 33(7): 1191-7.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).

НОАТ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-117-125

Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств:

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ TRIBUNE

В.Т. ИВАШКИН, Ч.С. ПАВЛОВ, И.Р. ПОПОВА, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Информация об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович – д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Павлов Чавдар Савович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Попова Ирина Романовна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Шульпекова Юлия Олеговна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

РЕЗЮМЕ

Введение. Под функциональными билиарными расстройствами желчевыводящих путей подразумевают состояния, при которых отмечаются типичные приступы билиарной боли в отсутствие явных признаков органического поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей. В материалах IV Римского консенсуса представлены диагностические критерии их основных типов – функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. На базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко университетской клинической больницы №2 Сеченовского университета осуществлена неинтервенционная наблюдательная программа по изучению опыта применения препарата Тримедат® (тримебутина малеат) в рутинной практике врача амбулаторного и стационарного звена в лечении пациентов с функциональными заболеваниями желчевыводящих путей. Информационные партнеры программы – Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) и Российское общество по изучению печени (РОПИП).

Материалы и методы. В программу включали пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с установленными согласно МКБ-10 диагнозами «спазм сфинктера Одди» (К 83.4), «постхолецистэктомический синдром» (К 91.5), «другие уточненные болезни желчного пузыря» (К 82.8), «другие уточненные болезни желчевыводящих путей» (К 83.8), «поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках» (К 87.0), если клиническая картина соответствовала функциональным билиарным расстройствам по IV Римским критериям и в случаях, когда врач принял решение назначить лечение препаратом Тримедат®. Пациенты наблюдались в течение 28 ± 1 дней. На фоне терапии анализировали динамику билиарной боли и дискомфорта, а также других симптомов (в частности, тошноты, метеоризма) по Шкале оценки гастроинтестинальных симптомов, в которой степень выраженности каждого симптома оценивается по 7 градациям (Алексеев Н.Ю., 2006 г.) с добавлением раздела по оценке билиарных расстройств. При наличии критериев функционального расстройства желчного пузыря проводился ультразвуковой контроль фракции его опорожнения перед началом и по окончании терапии.

Результаты. В программе приняли участие 100 пациентов (33 (33%) мужчины и 67 (67%) женщин), средний возраст 42,2 ± 13,2 года (18–65 лет). В соответствии с формулировками IV Римского консенсуса, у большинства пациентов (83 (83%)) имелось нарушение функции ЖП; у 16 (16%) с удаленным ЖП картина соответствовала функциональному расстройству СО, одному пациенту диагноз дисфункции СО установлен при сохраненном ЖП. В ходе лечения препаратом Тримедат® в стандартной дозе показано уменьшение доли выраженности боли в подложечной области (в разделе Шкалы, оценивающем симптомы со стороны желчных путей), степень выраженности тошноты и вздутия живота. Различия между визитами оценены по критерию Фридмана, $p < 0,001$. Кроме того, отмечено уменьшение показателей по другим разделам шкалы в баллах. Повторная ультразвуковая холецистография по окончании лечения проведена 79 пациентам, при этом отмечено, что у этих пациентов среднее значение показателя фракции опорожнения ЖП на фоне лечения достоверно увеличилось.

Выводы. Применение препарата Тримедат® у пациентов, страдающих функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, сопровождается уменьшением тяжести основных симптомов – выраженности билиарной боли, тошноты, вздутия живота. У пациентов с дисфункцией ЖП отмечается повышение фракции опорожнения ЖП.

Ключевые слова: *функциональные расстройства ЖП, билиарная боль, лечение, Римские критерии IV*

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О. Тримебутина малеат (Триметра®) в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования TRIBUNE. *Медицинский совет.* 2018; 21: 117-125. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-117-125.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders:

TRIBUNE STUDY RESULTS

Vladimir T. IVASHKIN, Chavdar S. PAVLOV, Irina R. POPOVA, Yulia O. SHULPEKOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), International Society «Stress under control»: 8, Bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991

Author credentials:

Ivashkin Vladimir Trofimovich – Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Pavlov Chavdar Savovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Popova Irina Romanovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Shulpekova Yulia Olegovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

ABSTRACT

Introduction. The term «functional disorders of the biliary tract and bile ducts» defines the conditions, which produce typical patterns of biliary pains in the absence of obvious signs of organic lesions of the gallbladder and bile ducts. The materials of the Rome IV consensus present the diagnostic criteria of their main types – functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the University Clinical Hospital No. 2 of Sechenov University carried out a noninterventional observational program to study the experience in using Trimedat® (trimebutine maleate) in the routine outpatient and inpatient practice in the treatment of patients with functional diseases of the biliary tract. Information partners of the program are the Russian Gastroenterological Association (RGA) and the Russian Society for the Study of the Liver (RSSL).

Materials and methods. The program included patients of both sexes aged 18 to 65 years with ICD-10 diagnoses «spasm of the sphincter of Oddi» (K 83.4), «postcholecystectomy syndrome» (K 91.5), «other specified diseases of the gallbladder» (K 82.8) , «other specified diseases of the bile ducts» (K 83.8), «disorders of gallbladder and biliary tract in diseases classified elsewhere» (K 87.0), if the clinical picture was consistent with functional biliary disorders according to the Rome IV criteria and in cases when the doctor decided to prescribe Trimedat® therapy. Patients were observed for 28 ± 1 days. The dynamics of biliary pain and discomfort, as well as other symptoms (in particular, nausea, flatulence) were evaluated on the background of the therapy, using the Gastrointestinal Symptom Score Scale, in which the severity of each symptom is estimated by 7 grades (Alekseev N.Yu., 2006) with adding a section to evaluate the biliary disorders. In the presence of criteria for functional disorders of the gallbladder, an ultrasound control of the fraction of its discharge was carried out before and after the therapy.

Results. 100 patients (33 (33%) men and 67 (67%) women, the average age 42.2 ± 13.2 years (18–65 years)) were enrolled in the program. In accordance with the Rome IV Consensus, the majority of patients (83 (83%)) had the functional disorders of GB; in 16 (16%) patients with the removed GB, the picture corresponded to the functional disorder of SO, one patient with kept GB was diagnosed with SO dysfunction. The treatment with Trimedate® at a standard dosage resulted in a decrease in the proportion of pain in the epigastric region (in the Scale section evaluating the biliary tract symptoms), the degree of nausea and bloating. Differences between the visits were estimated by the Friedman's test, $p < 0.001$. In addition, other sections of the scale also showed a decrease in indicators in scores. 79 patients underwent repeated ultrasound cholecystography at the end of treatment. It showed an increase in the fraction of GB emptying.

Conclusions. The use of Trimedate® in patients with functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi resulted in the reduction of the severity of the main symptoms - the severity of biliary pain, nausea, bloating. The patients with GB dysfunction showed an increase in the fraction of GB emptying.

Keywords: *functional disorders of GB, biliary pain, treatment, Rome IV criteria*

For citing: Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O. Trimebutine maleate (Trimetra®) in the treatment of functional biliary disorders: TRIBUNE study results. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 117-125. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-117-125.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В IV Римском консенсусе функциональных расстройств органов пищеварения (2016) под функциональными билиарными расстройствами желчевыводящих путей подразумевают состояния, при которых отмечаются типичные приступы билиарной боли при отсутствии явных признаков органического поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей. Характеристики билиарной боли выделены на основании анализа обширного клинического материала и представлены в материалах IV Римского консенсуса (*табл. 1*).

Клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в основе появления боли при функциональных билиарных расстройствах лежат висцеральная гиперчувствительность и преходящее нарушение оттока желчи – так называемая функциональная обструкция, связанная с недостаточным снижением сопротивления в области шейки желчного пузыря и сфинктера Одди. Вследствие недостаточного расслабления (спазма) гладкомышечных клеток этих структур нарушается опорожнение желчного пузыря и отток желчи в 12-перстную кишку. Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушенной реактивности сфинктеров связывают с воздействием литогенной желчи, влиянием воспаления низких градаций, снижением чувствительности к холецистокинину, а у больных, перенесших холецистэктомию, – функциональной перестройкой сфинктера Одди, повышением базального давления в нем и учащением фазовых сокращений [1, 2]. Желчные пути имеют тесную нейрогуморальную связь с 12-перстной кишкой, а их перистальтика – с мигрирующим моторным комплексом; его нарушения, очевидно, могут провоцировать функциональные изменения со стороны желчных путей [3].

В IV Римском консенсусе выделены следующие формы функциональных билиарных расстройств:

- функциональная билиарная боль (код E1),
- функциональное расстройство желчного пузыря (ЖП; код E1a),
- функциональное расстройство сфинктера Одди (СО) билиарного типа, которое устанавливается главным образом пациентам, перенесшим холецистэктомию (код E1b) [1].

Соответствующие диагностические критерии приведены в *таблице 2*.

В российской практике для обозначения подобных нарушений традиционно применялся термин «дискинезии желчевыводящих путей», при этом нужно отметить, что четких диагностических критериев не было разработано.

В Международной классификации болезней (МКБ-10) функциональным расстройствам желчных путей соответствуют такие диагнозы, как «спазм сфинктера Одди», «постхолецистэктомический синдром», «другие уточненные болезни желчного пузыря». Функциональное расстройство СО, выделенное в IV Римском консенсусе, также соответствует 2-му типу дисфункции СО по милуокской классификации, долгие годы применявшейся для вычленения различных типов нарушений со стороны этого сфинктера [4]. Появление новых формулировок во многом связано с тем, что многоцентровое контролируемое исследование EPISOD показало необоснованность выделения 3-го типа дисфункции; дисфункцию 1-го типа предложено выделить как папиллостеноз [5].

Случаи функционального расстройства СО нередко обозначают менее конкретным термином «постхолеци-

● ***Таблица 1.*** Критерии билиарной боли (Римский консенсус IV, 2016 г.) [1]
● ***Table 1.*** Criteria for biliary pain (Rome IV consensus, 2016) [1]

Обязательные признаки (должны выполняться все условия):
- Боль локализуется в эпигастральной области и/или правом верхнем квадранте живота
- Нарастает, достигая постоянного уровня (плато); длится ≥ 30 мин
- Возникает с различными временными интервалами
- Достаточно выраженная, что нарушает повседневную деятельность пациента или заставляет обращаться за неотложной помощью
- Не имеет четкой связи с опорожнением кишечника (связь менее чем в 20% эпизодов)
- Не имеет четкой связи с изменением положения тела (связь менее чем в 20% эпизодов)
- Не имеет четкой связи с приемом средств, подавляющих кислотопродукцию (связь менее чем в 20% эпизодов)

Поддерживающие критерии:
- Боль может быть связана с тошнотой, рвотой
- Боль может иррадиировать в спину и/или подлопаточную область справа
- Боль может пробуждать пациента от сна

● ***Таблица 2.*** Диагностические критерии функциональных билиарных расстройств согласно IV Римскому консенсусу (все указанные симптомы должны отмечаться в последние 3 мес. при условии первого появления симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза) [1]
● ***Table 2.*** Diagnostic criteria for functional biliary disorders according to Rome IV consensus (all specified symptoms should be reported in the last 3 months provided that the onset of initial symptoms occurred at least 6 months before the diagnosis has been established) [1]

Тип функционального билиарного расстройства	Критерии
E1. Билиарная боль	Типичная билиарная боль при условии исключения органической патологии, функционального расстройства ЖП и сфинктера Одди
E1a. Функциональное расстройство ЖП	• Типичная билиарная боль • Отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным ультразвукового исследования • Дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (<40%) по данным ультразвуковой холецистографии или билиосцинтиграфии; нормальный уровень печеночных ферментов, прямого билирубина, амилазы/липазы в крови
E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа	• Типичная билиарная боль • Повышение печеночных ферментов или расширение желчного протока • Отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений • Дополнительные подтверждающие признаки: нормальный уровень амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии, манометрии СО

стэктомический синдром». По оценкам, функциональное расстройство СО служит причиной боли в животе после холецистэктомии не менее чем в 10% случаев.

Согласно рекомендациям IV Римского консенсуса и Российской гастроэнтерологической ассоциации, в ряду препаратов для лечения функциональных билиарных расстройств применяются средства, расслабляющие сфинктер Одди и уменьшающие висцеральную гиперчувствительность. Авторы IV Римских критериев с учетом высокого риска осложнений инвазивных вмешательств при функциональном билиарном расстройстве сфинктера Одди большое значение уделяют консервативным лечебным мероприятиям. Среди препаратов, снижающих давление в СО, представлен и тримебутин, в ряде исследований показавший свою эффективность при дисфункции СО. В контролируемом исследовании достоверно показано, что лечение тримебутином позволило избежать сфинктеротомии у 77% пациентов с дисфункцией СО [6, 7]. Клинические работы показывают, что тримебутин улучшает показатели сократимости желчного пузыря, эффективен в купировании билиарной боли после холецистэктомии, нормализует тонус и диаметр холедоха у большинства пациентов после холецистэктомии [2, 8, 9]. У основной массы пациентов клиническая ремиссия заболевания сохраняется в течение месяца после отмены препарата [10].

Под научным руководством академика РАН В.Т. Ивашкина на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко университетской клинической больницы №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова при поддержке ПАО «Валента Фарм» была осуществлена неинтервенционная наблюдательная программа TRIBUNE (от *англ.* TRImedat® for Biliary FUnctional diseases patients) по изучению опыта применения препарата Тримедат® (тримебутина малеат) в рутинной практике врача амбулаторного и стационарного звена в лечении пациентов с функциональными заболеваниями желчевыводящих путей. Информационные партнеры программы – Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) и Российское общество по изучению печени (РОПИП). Программа одобрена Локальным комитетом по этике.

В ходе наблюдательной программы TRIBUNE преследовалось выполнение следующих задач:

1. Изучить выраженность билиарной боли и диспепсических симптомов у пациентов с функциональными заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей.
2. Исследовать практику применения препарата Тримедат® у этой категории пациентов.

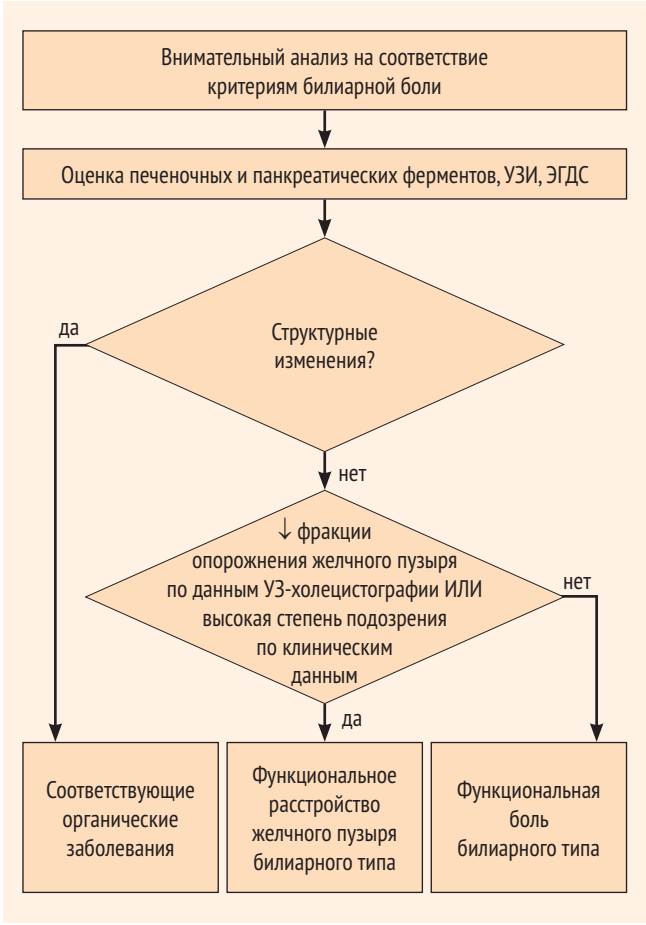
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программу включали пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с установленными согласно МКБ-10 диагнозами «спазм сфинктера Одди» (К 83.4), «постхолецистэктомический синдром» (К 91.5), «другие уточненные болезни желчного пузыря» (К 82.8), «другие уточненные болезни желчевыводящих путей» (К 83.8), «поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках» (К 87.0), если клиническая картина соответствовала функциональным билиарным расстройствам по IV Римским критериям, в случаях, когда врач принял решение назначить лечение препаратом Тримедат® и при условии подписания информированного согласия пациента на участие в программе.

В программу не включали пациентов с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, протекающими с выраженной симптоматикой, которая может исказить результаты лечения функциональной билиарной патологии: эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, острым гастритом и дуоденитом, язвенной болезнью, желчнокаменной болезнью до холецистэктомии, холедохолитиазом, острым холециститом, обострением хронического панкреатита, билиарным сладжем по типу «замазкообразной желчи», органическими заболеваниями фатерова сосочка, активным гепатитом, циррозом печени, а также с наличием «симптомов тревоги» (примесью крови в стуле, необъяснимым похуданием, лихорадкой, анемией и другими гематологическими отклонениями), с алкогольной и/или наркотической зависимостью, токсикоманией, с психическими заболеваниями в анамнезе и принимающих психотропные препараты, беременных и в периоде лактации, с повышенной чувствительностью к компонентам препарата Тримедат®; принимавших спазмолитики или прокинетики менее чем за 7 дней до включения в программу. Ведение пациентов осуществлялось гастроэнтерологами и терапевтами, имеющими практический опыт лечения больных с функциональными заболеваниями желчевыводящих путей.

На этапе скрининга основной задачей было исключить наличие перечисленных выше органических заболеваний и подтвердить наличие функционального билиарного расстройства. В установлении функциональных билиарных расстройств в целом придерживались подхода, рекомендованного IV Римским консенсусом (*рис. 1, 2*) [1]. Всем пациентам проводилось полноценное физикальное и дополнительные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтранспептидазы, амилазы, содержания общего белка, креатинина, мочевины, анализ кала на скрытую кровь, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельным осмотром фатерова сосочка. Для дополнительного подтверждения дисфункции ЖП проводилась ультразвуковая холецистография с приемом 20 г сорбитола, растворенных в 100 мл воды; в качестве нормального показателя принято сокращение объема ЖП пузыря не менее чем на 50% через 30–40 мин после приема стимулятора. Для надежного исключения органических изменений желчных путей у больных, перенесших холецистэктомию, проводились магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) или эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) органов панкреато-билиарной зоны.

● ***Рисунок 1.*** Алгоритм обследования для выявления функционального расстройства ЖП (согласно МКБ-10, коды диагноза соответствовали К 82.8, К 83.8, К 87.0)
● ***Figure 1.*** Examination algorithm to detect functional disorder of gallbladder (according to ICD-10, diagnosis codes corresponded to K 82.8, K 83.8, K 87.0)



Пациентам старше 40 лет или при ранее диагностированном заболевании сердечно-сосудистой системы проводилась электрокардиография.

Пациенты, которым врач принял решение назначить тримебутина малеат (Тримедат®) в стандартной дозе по 200 мг 3 раза в день в течение 28 дней, при наличии критериев включения и отсутствии критериев исключения были включены в наблюдательную программу. Контроль самочувствия и состояния пациента в ходе лечения проводился на каждом визите: 1-м (0 день), 2-м (14-й день ± 1) и 3-м (28-й день ± 1).

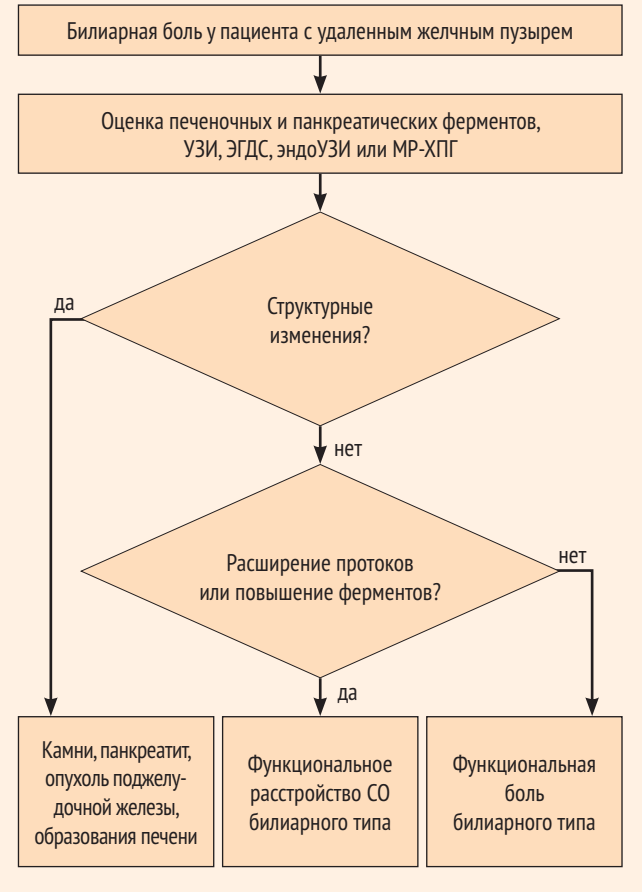
На каждом визите регистрировали нежелательные реакции, оценивали сопутствующую терапию и оценивали симптомы по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов, разработанной и валидизированной на базе кафедры госпитальной терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко [11]. Шкала содержит блоки для оценки диарейного, диспепсического, констипационного, рефлюксного синдромов; были внесены небольшие изменения для отдельной оценки синдрома билиарной боли. Пациенты заполняли Шкалу самостоятельно. Степень выраженности каждого симптома оценивалась по 7 градациям: от «отсутствия симптома» до «сильной выраженности симптома», где 1 балл соответствует отсутствию симптома, а 7 баллов – его максимальной выраженности.

При сохраненном ЖП на завершающем визите повторно проводилась ультразвуковая холецистография.

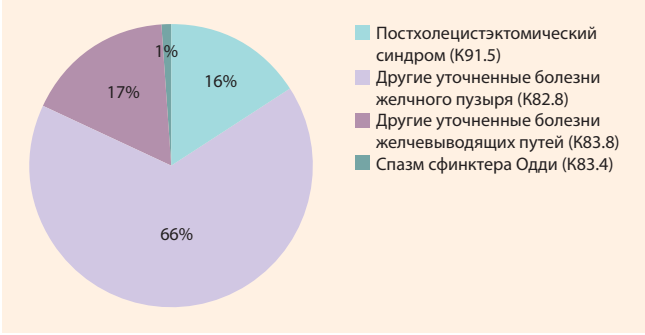
При каждом посещении врача допускалась коррекция лечения. К препаратам, назначение которых в программе было запрещено, относились прокинетики, спазмолитики (за исключением тримебутина малеата); комбинированный растительный препарат STW-5, нейролептики, антидепрессанты.

Полученные в ходе обследования и наблюдения данные вносились в первичный медицинский документ (история болезни, амбулаторная карта, дневник пациента) и в индивидуальную регистрационную карту. Статистическая значимость различий данных между визитами оценивалась по критерию Фридмана.

● ***Рисунок 2.*** Алгоритм обследования для выявления функционального расстройства сфинктера Одди у пациентов, перенесших холецистэктомию (согласно МКБ-10, коды диагноза соответствовали К 83.4, К 91.5)
● ***Figure 2.*** Examination algorithm to detect functional gallbladder and sphincter of oddi disorders in patients who underwent cholecystectomy (according to ICD-10, the diagnosis codes corresponded to K 83.4, K 91.5)



● ***Рисунок 3.*** Распределение клинических форм в соответствии с формулировками диагноза по МКБ-10 (n = 100)
● ***Figure 3.*** Distribution of clinical forms in accordance with the wording of the diagnosis according to ICD-10 (n = 100)



Исследуемая популяция

В программе приняли участие 100 пациентов (33 (33%) мужчины и 67 (67%) женщин), средний возраст которых составил 42,2 ± 13,2 года (18–65 лет).

На *рисунке 3* представлена доля тех заболеваний (согласно МКБ-10), диагноз которых был установлен пациентам – участникам программы для объяснения происхождения билиарной боли. В соответствии с формулировками IV Римского консенсуса, у большинства пациентов (83 (83%)) имелось нарушение функции ЖП; у 16 (16%) был удален ЖП, и картина соответствовала функциональному расстройству СО, одному пациенту диагноз дисфункции СО установлен при сохраненном ЖП.

На момент включения основные анамнестические и физикальные данные получены у всех пациентов (n = 100).

Продолжительность анамнеза приступов билиарной боли составила < 1 года у 40 (40%), 1–3 года – у 35 (35%), >5 лет – у 25 (25%) пациентов. У 16 (16%) больных в анамнезе основная локализация билиарной боли в 96 (96%) случаев соответствовала правому подреберью, в 78 (78%) также отмечалась эпигастральная локализация болевых ощущений.

У основной массы пациентов (n = 78 (78%)) приступы билиарной боли или дискомфорта в эпигастральной области и правом подреберье возникали 2–4 раза в месяц. В подавляющем большинстве случаев (n = 90 (90%)) каждый 2–3-й приступ характеризовался достаточно высокой интенсивностью; по крайней мере каждый третий приступ значительно нарушал повседневную активность и вынуждал прибегать к дополнительному приему лекарств или обращаться за медицинской помощью. У 22 (22%) пациентов по крайней мере каждый третий приступ билиарной боли сопровождался тошнотой или рвотой.

Примерно у трети пациентов между приступами боль полностью разрешалась, остальные отмечали сохранение слабых болевых ощущений или дискомфорта между отдельными эпизодами усиления.

На момент осмотра выраженность болезненности при пальпации в проекции ЖП и желчевыводящих путей оценивалась врачом как выраженная у 11 (11%), умеренная – у 38 (58%), небольшая – у 31 (31%) случае.

У 61 (61%) пациента исследуемой группы отмечались сопутствующие заболевания: неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 23 (23%), хронический гастрит с диспепсией смешанного типа – у 13 (13%), артериальная гипертензия – у 7 (7%), нетяжелый субкомпенсированный сахарный диабет 2 типа – у 3 (3%), аутоиммунный тиреоидит без нарушений функции щитовидной железы – у 2 (2%), мочекаменная болезнь – у 2 (2%), синдром раздраженного кишечника – у 2 (2%), бронхиальная астма – у 1 (1%), гемангиома печени – у 1 (1%), дивертикулез сигмовидной кишки – у 1 (1%), ожирение – у 1 (1%), остеохондроз поясничного отдела позвоночника с радикулопатией – у 1 (1%), доброкачественная гипербилирубинемия Жильбера – у 1 (1%), псориаз – у 1 (1%), хронический функциональный запор – у 1 (1%), хронический панкреатит вне обострения – у 1 (1%). До включения в программу 22 (22%) пациента получали терапию препаратами панкреатина, 11 (11%) – антисекреторными препаратами, 7 (7%) – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. К моменту начала программы 8 (8%) пациентов завершили сопутствующую терапию.

При лабораторных исследованиях у 1 (1%) пациента отмечены клинически незначимые отклонения показателей содержания тромбоцитов и СОЭ. В 3 (3%) случаях установлено повышение активности сывороточных трансаминаз, в 1 (1%) – гамма-глютамилтранспептидазы, не превышающее две верхние границы нормы, вероятно, связанное со стеатозом печени и не имеющее клинического значения в настоящей работе.

При трансабдоминальном УЗИ органов брюшной полости у всех пациентов диаметр желчных протоков соответствовал норме; среднее значение диаметра холедоха составило 4,5 ± 1,5 мм, диаметра главного панкреатического протока – 1,7 ± 0,4 мм. У 58 (58%) пациентов обнаружена незначительная взвесь в ЖП (не достигавшая степени сладжа), у 10 (10%) – выраженное диффузное уплотнение поджелудочной железы без явных клинических и лабораторно-инструментальных признаков панкреатита. При ЭГДС в 23 (23%) случаях установлены признаки катарального рефлюкс-эзофагита, в 13 (13%) случаях – признаки хронического гастрита, в 12 (12%) – дуодено-гастрального рефлюкса. Органических изменений фатерова сосочка не установлено.

82 (82%) пациентам, у которых клиническая картина соответствовала функциональному расстройству ЖП, проведена УЗ-холецистография со стимулятором сорбитолом. Среднее значение показателя фракции опорожнения ЖП составило 45,8 ± 13,2%.

МР-ХПГ проведена 16 (16%) пациентам, у которых клиническая картина соответствовала функциональному расстройству СО по билиарному типу. Ни в одном случае не установлено расширения и органических изменений желчных и панкреатических протоков. Среднее значение диаметра общего желчного протока составило 6,9 ± 2,2 мм, вирсунгова протока – 1,9 ± 0,9 мм.

Таким образом, на основании проведенных исследований с большой вероятностью можно было говорить о

Рисунок 4. Динамика выраженности боли и дискомфорта в подложечной области в ходе лечения (в разделе для оценки симптомов со стороны желчных путей Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов, до лечения n = 95, через 14 и 28 дней терапии n = 92)

Figure 4. The dynamics of pain and discomfort severity in the epigastric region during treatment (in the biliary tract symptom rating section of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, before treatment n = 95, after a 14- and 28-day course of therapy n = 92)

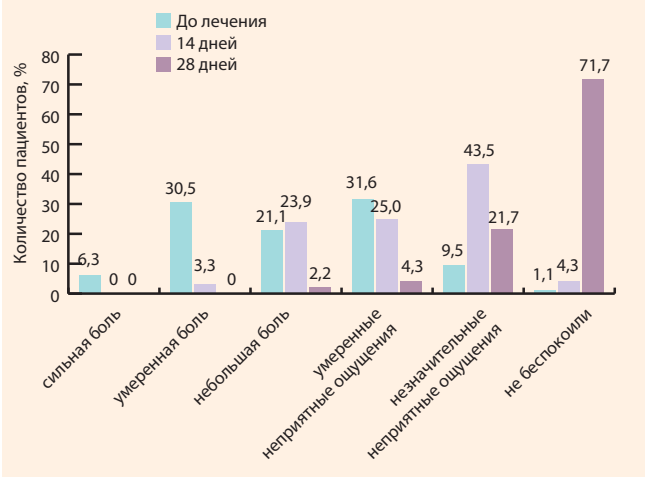
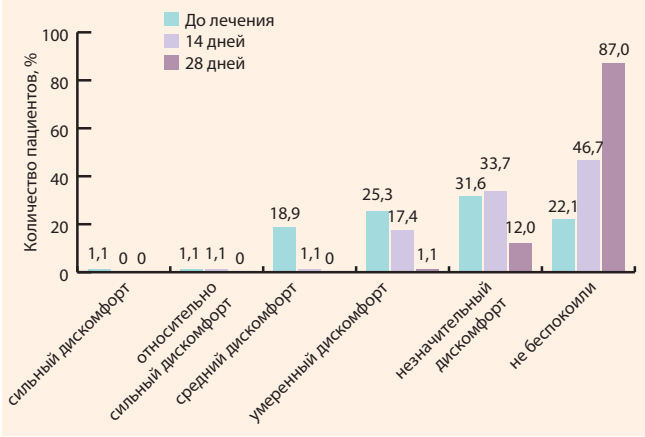


Рисунок 5. Динамика выраженности дискомфорта от тошноты в ходе лечения (по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов, до лечения n = 95, через 14 и 28 дней терапии n = 92)

Figure 5. The dynamics of nausea discomfort severity during treatment (according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, before treatment n = 95, after 14 and 28 days of therapy, n = 92)



наличии у включенных пациентов билиарных расстройств функциональной природы.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Полный объем исследований и процедур по протоколу программы выполнен у 92 пациентов.

Динамика боли/дискомфорта в эпигастральной области и правом подреберье, оцененная по разделу Шкалы желудочно-кишечных симптомов. В разделе Шкалы, посвященном оценке симптомов со стороны желчных путей, более половины пациентов до начала терапии оценивали выраженность боли и дискомфорта в подложечной области как умеренную и высокую. Через 14 дней терапии препаратом Тримедат® сильной боли/дискомфорта у пациентов не отмечалось, значительно уменьшилась доля больных, которые характеризовали свои ощущения как умеренные боль/дискомфорт; у ⅔ обследуемых сохранялись боль/неприятные ощущения небольшой выраженности. По окончании лечения у 72% пациентов, согласно данным Шкалы, боли и дискомфорта не отмечалось (различия между визитами оценены по критерию Фридмана, p < 0,001, *рис. 4*).

Динамика выраженности тошноты

При включении в программу почти половина больных периодически испытывала тошноту, причинявшую существенный дискомфорт. На фоне терапии через 14 дней зарегистрировано значительное уменьшение доли пациентов с сильно и умеренно выраженной тошнотой. Через 28 дней у подавляющего большинства (87%) тошноты не отмечалось (различия между визитами оценены по критерию Фридмана, p < 0,001, *рис. 5*).

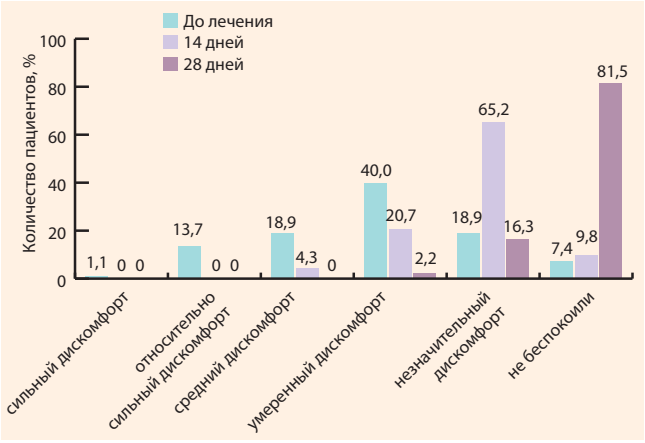
Динамика выраженности вздутия живота

Более чем у половины больных исходно наблюдалось сильно и умеренно выраженное вздутие живота; вздутие той или иной степени беспокоило практически всех пациентов. На фоне лечения уменьшилась доля больных с выраженным и умеренным дискомфортом от вздутия (*рис. 6*). Одновременно значительно уменьшилась доля больных, которых беспокоило урчание в животе (65,2% исходно против 5,4% через 28 дней терапии). Различия между визитами оценены по критерию Фридмана, p < 0,001.

Динамика показателей отдельных блоков Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов, характеризующих определенные синдромы, представлена на *рисунке 7*.

Рисунок 6. Динамика степени дискомфорта от вздутия живота в ходе лечения (по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов, до лечения n = 95, через 14 и 28 дней терапии n = 92)

Figure 6. The dynamics of degree of abdominal distension discomfort during treatment (according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, before treatment n = 95, after a 14- and 28-day course of therapy n = 92)



Через 28 дней лечения отмечалось достоверное уменьшение выраженности не только синдрома билиарной боли, но и нарушений стула, диспепсического, рефлюксного синдромов (в тех случаях, когда они регистрировались исходно). По критерию Фридмана выявлены достоверные различия через 14 и 28 дней лечения ($p < 0,0001$).

Изменение показателей УЗ-холецистографии по окончании терапии оценивалось у 79 пациентов с функциональным расстройством ЖП. Среднее значение показателя фракции опорожнения ЖП на фоне лечения у этих пациентов достоверно увеличилось - с 44,4 ± 12,3% до 54,2 ± 9,5% ($p<0,0005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

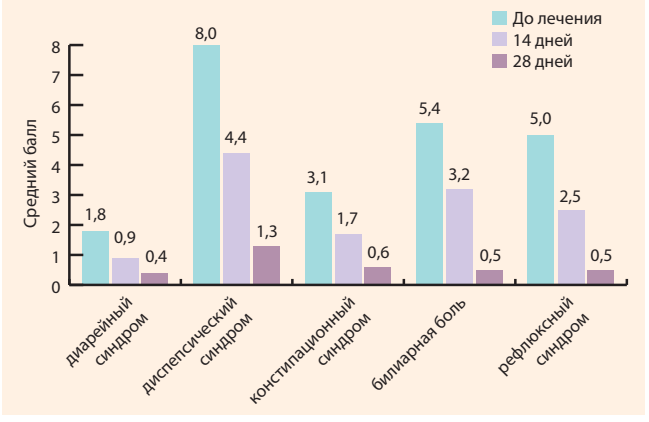
В настоящей работе изучалось влияние тримебутина малеата (Тримедат®) на основные симптомы, отражающие нарушения моторики и висцеральной чувствительности при функциональных билиарных расстройствах. Тримебутин – агонист периферических μ-, κ- и δ-опиоидных рецепторов пищеварительного тракта, оказывающий модулирующее влияние на тонус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от их исходного состояния. В билиарном тракте практически половина нейронов имеет опиоидные рецепторы, здесь высока концентрация энкефалиназы, что подчеркивает важную роль энкефалинов в регуляции функций. Энкефалиноподобные вещества оказывают двойное действие: возбуждающее (посредством влияния на серотонинергические и постганглионарные холинергические нейроны) и подавляющее (предположительно, посредством влияния на Na+-каналы) [9, 11]. Тримебутин также блокирует Na^+-каналы афферентных нейронов, что снижает чувствительность рецепторов к растяжению [12]. Блокада Na+- и Ca^{2+}-каналов (L-типа и BKca) клеток гладкой мускулатуры ЖКТ лежит в основе спазмолитического действия [13, 14]. Такое сложное влияние тримебутина, по-видимому, и объясняет отсутствие у него способности провоцировать спазм сфинктеров, что свойственно «чистым» опиоидам, в частности морфину [15, 16]. Тримебутин нормализует эвакуацию из желудка, индуцирует III фазу мигрирующего моторного комплекса, снижает висцеральную чувствительность [13, 17].

В настоящей наблюдательной программе на этапе отбора пациентов были проведены исследования с целью исключения органических заболеваний; при этом план обследования максимально был приближен к рекомендованному IV Римским консенсусом. Основную массу составили случаи функционального расстройства ЖП. У 2% пациентов наблюдалось сочетание с синдромом раздраженного кишечника, у 1% – с функциональным запором, у 23% – с неэрозивной рефлюксной болезнью и у 13% – с хроническим гастритом с диспепсией. В ходе наблюдения проводился анализ не только выраженности боли в эпигастральной области и правом подреберье, отвечающей классическим параметрам «билиарной боли», описанным в Римском консенсусе, но и выраженности дискомфорта без связи с приемом пищи, который, по мнению исследователей, в данном случае также характеризует наличие билиарной дисфункции. Тримедат® назначался в стандартной дозе на срок 28 дней. На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение симптомов, связанных с расстройством моторики и гиперчувствительности желчных путей (билиарной боли и дискомфорта в эпигастральной области и правом подреберье). Кроме того, наблюдалась положительная динамика рефлюксного, диспепсического синдрома и нарушений стула как проявлений упомянутых выше заболеваний, нередко сочетающихся с функциональными билиарными расстройствами.

Данные УЗ-холецистографии свидетельствуют об улучшении опорожнения ЖП на фоне лечения. Можно предположить, что это отражает не столько улучшение сократимости самого ЖП, сколько устранение «функциональной обструкции» и сопротивление желчеоттоку в зоне сфинктеров.

Рисунок 7. Динамика выраженности желудочно-кишечных синдромов, оцененных по Шкале желудочно-кишечных симптомов, в баллах (до лечения n = 95, через 14 и 28 дней терапии n = 92)

Figure 7. The dynamics of severity of gastrointestinal syndromes assessed according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, in scores (before treatment, n = 95, after a 14- and 28-day course of therapy, n = 92)



ВЫВОДЫ

Исследование показало, что применение препарата Тримедат® у пациентов, страдающих функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, сопровождалось уменьшением тяжести основных симптомов: билиарной боли, тошноты, вздутия живота.

Также у значительной части пациентов с дисфункцией ЖП наблюдалось повышение фракции опорожнения ЖП.

В соответствии с представленными в статье данными и результатами проведенного исследования можно рассматривать тримебутин (Тримедат®) в качестве одного из основных средств для лечения функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziar E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi. *Disorders.* 2016; 150(60): 1420–1429.e2 doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
2. Barthet M., Bouvier M., Pecout C., Berdah S., Viviand X., Mambrini P., Abou E., Salducci J., Grimaud J.C. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther,* 1998, 12(7): 647-652.
3. Xu X., Li Q., Zhou L., Ru L.. Neurochemical mechanism of the gastrointestinal interdigestive migrating motor complex in rats with acute inflammatory stomach ache. *Neural Regeneration Research.* 2012; 7(27): 2136-2143. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.27.008.
4. Seetharam P., Rodrigues G. Sphincter of Oddi and its Dysfunction. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association.* 2008; 14(1): 1-6. doi: 10.4103/1319-3767.37793.
5. Wilcox C.M. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015; 21(19): 5755-5761. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.5755.
6. Vitton V., Delpy R., Gasmi M., et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 15–21.
7. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J-M., Gasmi M., Grimaud J-C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2012; 18(14): 1610-1615. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1610.
8. Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., Cash B.D., Pandol S.J.. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. *Frontiers in Nutrition.* 2017; 4: 1. doi: 10.3389/fnut.2017.00001.
9. Ballal M.A., Sanford P.A.. Physiology of the sphincter of Oddi–the present and the future? Part 1. *Saudi J Gastroenterol.* 2000; Sep, 6(3): 129-46.
10. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий Врач.* 2014; 2: 56–60. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Opioid receptor agonist trimebutin in the treatment of functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi. *Lechashchy Vrach.* 2014; 2: 56-60.] (In Russ).
11. Алексеев Н.Ю. Диагностика и прогнозирование течения патологии печени при воздействии альфа-аманитина: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05. Воронеж, 2006. 141 с. [Alekseev N.Yu. Diagnosis and prognosis of the course of liver pathology under the influence of alpha-amanitine: dissertation of PhD in medicine: 14.00.05. Voronezh, 2006; 141 p.] (In Russ).
12. Blanquet F., Bouvier M., Gonella J. Action of trimebutine in cat and rabbit colon: evidence of an opioid-like effect. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985; Sep, 234(3): 708-12.
13. Fioramonti, Bueno. Centrally acting agents and visceral sensitivity. Gut. 2002; 51(Suppl I): i91–i95. Rivière. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol*, 2004 April, 141(8): 1331–1334.
14. Roman et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. JPET. 1999; 289: 1391–1397.
15. Pol O., Alameda F., Puig M.M. Inflammation enhances μ-opioid receptor transcription and expression in mice intestine. *Mol Pharmacol.* 2001; 60: 894–9.
16. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory peptides.* 2009; 155(1-3): 11-17. doi: 10.1016/j.regpep.2009.03.012.
17. Collins S.M., Daniel E.E. Opiate modulation of gastrointestinal motility and the actions of trimebutine. *Can J Gastroenterol.* 1991; 5: 185-193.

ТРИМЕДАТ®

РИТМ ПИЩЕВАРЕНИЯ, **КАК ПО НОТАМ**





РУ ЛП-005534/07

Детям – 3 раза в день[3]

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)[3]
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)[3]
с 12 лет 100-200 мг (1-2 таблетки)[3]



РУ ЛП-004600 от 20.12.2017 г.

Взрослым

200 мг - 3 раза в день[3]
или
300 мг - 2 раза в день[4]

Курс 4 недели, 3 раза в день[3]

- ***Контроль спазма***[1]
  Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ
- ***Контроль боли***[1]
  Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие
- ***Контроль моторики***[2]
  Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)

1. Яковенко Э.П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии//РМЖ (Русский медицинский журнал). -2009. - Т.11. - №.2. - С. 48-53.
2. Трухан Д.И. и др. Тримебутин в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - №. - 11-6. - С.1072-1076.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®

АО «Валента Фарм»
141101, Россия, МО, г. Щелково,
ул. Фабричная, д. 2,
Тел.: +7 (495) 933 48 62
Факс: +7 (495) 933 48 63

VALENTA

На правах рекламы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131

Новые представления о функциональных расстройствах кишечника

И МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ПРОБИОТИКОВ В ИХ ЛЕЧЕНИИ

О.Н. МИНУШКИН

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с. 1А

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ); тел.: +7 (499) 140-18-76

РЕЗЮМЕ

В статье представлены новые определения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV) и синдрома раздраженного кишечника (из раздела функциональных расстройств кишечника). Рассмотрены современные патогенетические звенья СРК и изменения кишечной флоры как одного из основных патогенетических механизмов. Рассмотрено использование пробиотиков в лечении СРК и представлены данные эффективного лечения 520 больных (СРК-диарея: 120 детей и 400 взрослых) новым мультипробиотиком Бак-Сет®.

Ключевые слова: функциональные расстройства ЖКТ, СРК, пробиотики, мультипробиотик Бак-Сет®

Для цитирования: Минушкин О.Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский совет.* 2018; 21: 126-131. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New ideas about functional intestinal disorders

AND THE PLACE OF MODERN PROBIOTICS IN THEIR TREATMENT

Oleg N. MINUSHKIN

Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education «Central State Medical Academy» of the Presidential Administration of the Russian Federation: 121359, 19, Marshal Tymoshenko str., b.1A

Author credentials:

Minushkin Oleg Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Gastroenterology Department of the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education «Central State Medical Academy» of the Presidential Administration of the Russian Federation (FSBI DPO «TSGMA» of the Russian Federation Presidential Administration); tel.: +7 (499) 140-18-76

ABSTRACT

The article presents new definitions of functional disorders of the gastrointestinal tract (Roman criteria IV) and irritable bowel syndrome (from the section of functional disorders of the intestine). Modern pathogenetic links of IBS and changes in intestinal flora as one of the main pathogenetic mechanisms are considered. The use of probiotics in the treatment of IBS is considered and the data of effective treatment of 520 patients (IBS-diarrhea: 120 children and 400 adults) with the new multiprobiotic Bac-Set are presented.

Keywords: functional disorders of gastrointestinal tract, IBS, probiotics, multiprobiotic Bac-Set

For citing: Minushkin O.N. New ideas about functional intestinal disorders and the place of modern probiotics in their treatment. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 126-131. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

В 2016 году консенсусом Римские критерии IV (Рим IV) было дано новое определение функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ), которое провозгласило, что ФРЖКТ являют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия, которое включает группу расстройств, классификация которых основана на кишечных симптомах, связанных между собой в любых сочетаниях: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, иммунная дисфункция, изменения функции слизистой кишечника, изменение микрофлоры кишечника, нарушение работы ЦНС.

Это определение заметно расширило круг патофизиологических механизмов, формирующих функциональ-

ные расстройства ЖКТ, и также функциональных расстройств кишечника. Так, если Римские критерии III давали следующее определение наиболее частого и наиболее сложного расстройства кишечника: СРК – функциональное расстройство кишечника, включающее боли в животе, изменение частоты и формы стула, то Рим IV определяет СРК как комплекс функциональных расстройств кишечника, включающих измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечно-мозговую дисфункцию. Причем эти расстройства могут быть представлены в разных сочетаниях и иметь разную степень выраженности.

Согласно этому определению новым патофизиологическим звеном в формировании СРК является измененная микрофлора кишечника. Причем возможность ее участия в развитии СРК была продемонстрирована развитием постинфекционного СРК, который формируется у 7–32% пациентов, перенесших острую инфекцию. Общая частота постинфекционного СРК составляет от 10 до 15% СРК. Это обстоятельство привлекло внимание к возможной роли кишечной микрофлоры в генезе СРК [1]. Кишечная микробиота оказывает катаболическое воздействие на многие экзогенные и эндогенные субстраты, способствует выработке газов и короткоцепочечных жирных кислот в результате кишечной ферментации. Она также оказывает прямое влияние на эпителиоциты и иммунокомпетентные клетки кишечника. Гипотеза о количественных отклонениях с размножением микробов в просвете кишечника открывает пути для новых терапевтических подходов, основанных на коррекции кишечного микробиоценоза.

И наконец, недавно опубликованная работа Rangan V. еще раз привлекла внимание к синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, который объединяет органические и функциональные заболевания ЖКТ [2]. Этому положению предшествовало большое количество как зарубежных, так и отечественных публикаций, демонстрирующих связь между развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и повреждением плотных контактов с увеличением проницаемости через межэпителиальные щели повреждающих факторов (бактерии, токсины, короткоцепочечные жирные кислоты, повреждающие цитокины и др.). Это формирует воспаление низкой или высокой степени активности. Низкая степень воспалительной активности формирует висцеральную гиперчувствительность, нарушение моторики, развитие или нарастание кишечно-бактериальной флоры с развитием дисбактериоза в толстой кишке или СИБР в тонкой кишке. По мнению большинства авторов, синдром повышенной эпителиальной проницаемости является ключевым звеном патогенеза функциональных и органических заболеваний. Возможность развития функциональной или органической патологии зависит от степени повреждения эпителиального барьера. Если говорить об уровне повреждения, то редко встречается изолированное повышение проницаемости только в одном отделе ЖКТ. Об этом свидетельствует феномен перекреста патофизиологических механизмов или симптомов этих заболеваний. Это касается и СРК, который часто сочетается с функциональной диспепсией и функциональными билиарными расстройствами.

В целом патогенез СРК может быть представлен схематично, как на *рисунке 1*.

В современной классификации СРК выделяют четыре типа: СРК с запором, СРК с диареей, смешанный вариант, неклассифицируемый вариант. Характеризуя стул, принято решение подсчитывать процент дней с измененным стулом (твердый или жидкий); рекомендовано также внедрить количественное определение степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая.

По-прежнему диагноз функциональных расстройств (болезней) является диагнозом исключения. При первичной обращаемости проводятся:

- гастроскопия с биопсией из двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии;
- колоноскопия с биопсией для исключения микроскопических колитов;
- водородный дыхательный тест (исключение лактазной недостаточности и диагностика СИБР);
- при СРК с диареей – тест на эластазу;
- бактериологическое исследование кала;
- оценка функции щитовидной железы;
- УЗИ органов брюшной полости (для исключения органной патологии и вторичности функциональных расстройств).

Формулировка диагноза СРК (Рим IV):

- Синдром раздраженного кишечника (с запором, диареей, смешанный вариант, неклассифицируемый вариант); с висцеральной гиперчувствительностью; изменением бактериальной флоры (дисбактериоз, характер, выраженность; СИБР тонкой кишки, степень выраженности); иммунной дисрегуляцией, кишечно-мозговой дисрегуляцией; степень тяжести (легкая, умеренная, тяжелая).

Примеры формулировки диагноза СРК:

1) Синдром раздраженного кишечника, вариант с запором; висцеральная гиперчувствительность, дисбактериоз толстого кишечника 2-й степени тяжести, иммунная дисрегуляция (снижение активности гуморального иммунного ответа), выраженность симптомов умеренная.
2) Синдром раздраженного кишечника, вариант смешанный, висцеральная гиперчувствительность, СИБР тонкой кишки, иммунная дисрегуляция (снижение активности макрофагального звена иммунного ответа), выраженность симптомов умеренная.

Диагноз должен включать все факторы, участвующие в формировании СРК, так как это обеспечит максимально адекватное лечение, выбор препаратов, их дозы и продолжительность курсового и поддерживающего лечения.

Общие принципы лечения сведены к следующему:

1. Лечебное питание.
2. Психофармакотерапия (в зависимости от тяжести СРК, при тяжелом течении – всегда).

3. Фармакотерапия моторных расстройств (выбор конкретного препарата, дозы, продолжительности лечения зависят от тяжести СРК).
4. Восстановление эубиоза (деконтаминация условно-патогенной флоры: пробиотики, антибактериальные средства).
5. Восстановление иммунных нарушений.

Некоторые лечебные подходы

1. Лечебное питание:

а) В период обострения пища должна быть малошлаковой, нераздражающей, в мягком, теплом виде. Должны быть *исключены* продукты, содержащие лактозу (пресное молоко), многоатомные спирты, жирные кислоты; ограничены продукты, содержащие сырую растительную клетчатку.

Разрешаются и рекомендуются: нежирные сорта мяса, рыба, яйца, каши, белый хлеб, макаронные изделия, небольшое количество овощей и фруктов в кулинарной обработке.

б) В период ремиссии: расширение диеты в пределах индивидуальной непереносимости.

в) Диета Фудмап (Low FODMAP). Суть ее заключается в том, что ограничиваются продукты, содержащие олиго-, ди-, моносахариды и полиолы. Эти ограничения оказывают положительное влияние на все функциональные расстройства, в том числе на СРК.

г) В периоды тяжелых обострений или тяжелого течения СРК исключаются продукты, содержащие глютен.

2. Фармакотерапия:

Так как в каждом конкретном варианте СРК участвуют разные патофизиологические механизмы, то и терапия должна быть направлена на купирование основного механизма (боль, расстройство моторики, нарушение микробиоты ЖКТ). Нарушение микробиоты и ее восстановление является важным компонентом лечения, так как при этом восстанавливаются метаболизм эпителиоцитов, иммунная защита, синтез биологически активных веществ. В целом лечение СРК по-прежнему носит симптоматический характер.

Терапевтические мишени, на которые можно воздействовать, представлены на *рисунке 2*.

В *таблице* представлены препараты, рекомендованные консенсусом Рим IV для купирования абдоминальной боли.

Основной группой препаратов, используемых для восстановления микробиоценоза кишечника, являются пробиотики. В отечественной литературе наиболее часто используется следующее определение: пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на

Рисунок 1. Предполагаемая схема развития СРК
Figure 1. Assumed development scheme of the IBS

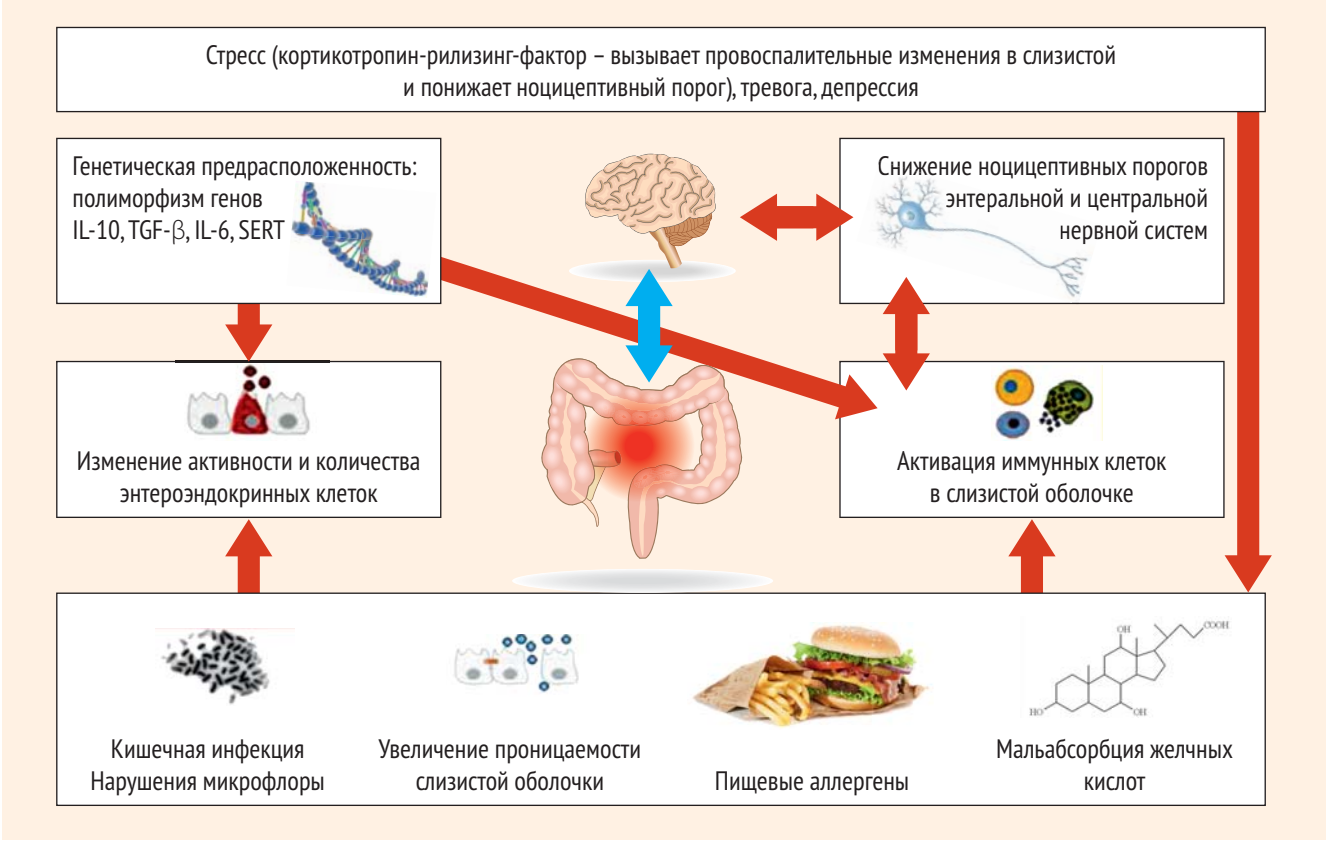
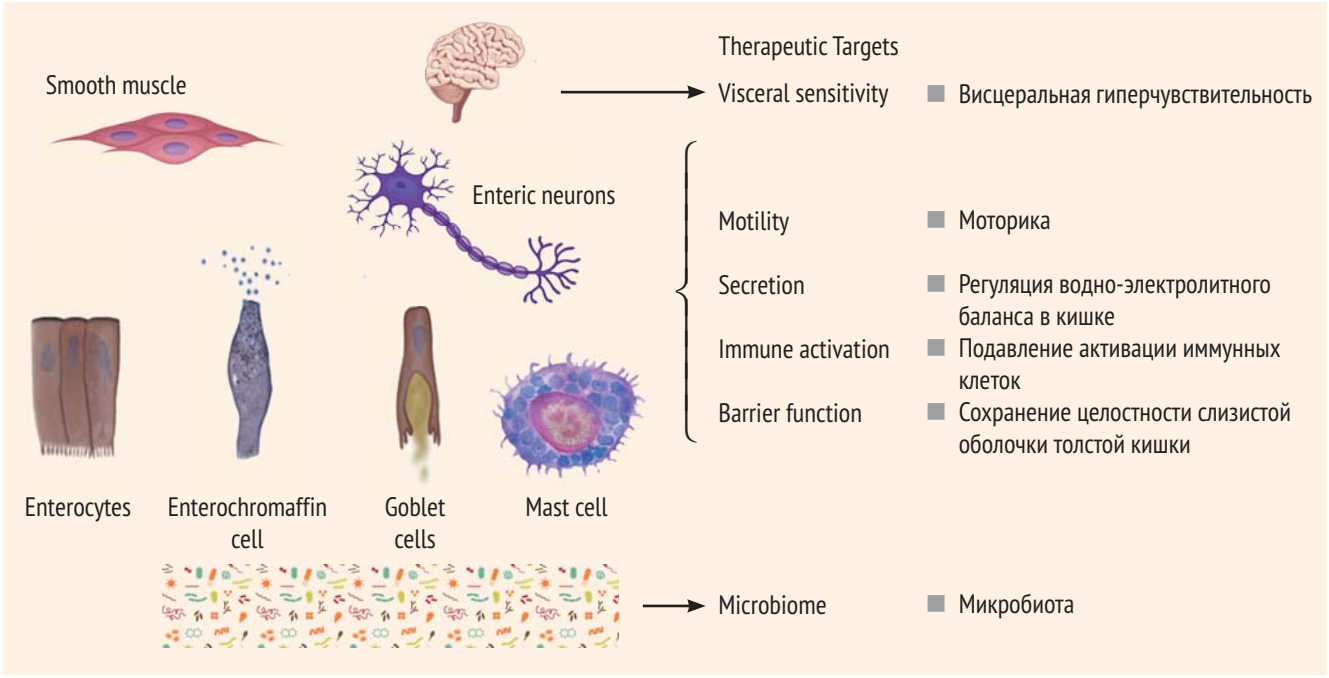


Рисунок 2. Терапевтические мишени в лечения СРК с позиций Римских Критериев IV
Figure 2. Therapeutic targets in the treatment of IBS from the perspective of Roman Criteria IV



физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса [3]. Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществить доставку активных факторов (метаболитов, регуляторов молекул и т.п.) к таргетным точкам ЖКТ и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (таргетных точек). На сегодняшний день имеется колоссальная база научных публикаций, посвященных пробиотикам (так, только эффективности S. boulardii посвящено 637 ссылок на 28.08.2018). В настоящем сообщении мы хотели бы обратить внимание на новый английский мультипробиотик «Bio-Kult», в отечественной регистрации «Бак-Сет®»:

Бак-Сет® форте содержит 14 штаммов пробиотических бактерий, 2 х 10^9 КОЕ в 1 капсуле.

В состав пробиотика входят:

- Lactobacillus casei PXN 37
- Lactobacillus plantarum PXN 47
- Lactobacillus rhamnosus PXN 54
- Lactobacillus acidophilus PXN 35
- Lactobacillus bulgaricus PXN 39
- Lactobacillus helveticus PXN 45
- Lactobacillus salivarius PXN 57
- Lactobacillus fermentum PXN 44
- Lactococcus lactis ssp. Lactis PXN 63
- Streptococcus thermophilus PXN 66
- Bifidobacterium bifidum PXN 23
- Bifidobacterium breve PXN 25
- Bifidobacterium longum PXN 30
- Bifidobacterium infantis PXN 27

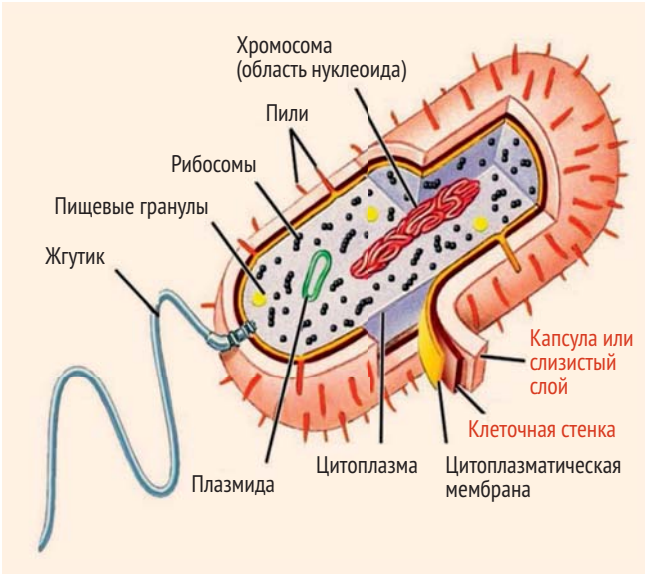
Важно отметить основные характеристики мультипробиотика Бак-Сет®:

1) Высокая жизнеспособность и кислотоустойчивость штаммов;
2) Бактерии (*рис. 3*), входящие в его состав, сохраняют жизнеспособность, высокую активность и кислотоустойчивость в течение всего срока годности (2 года) при комнатной температуре!

Таблица. Препараты, рекомендованные для купирования абдоминальной боли у пациентов СРК (Рим IV)
Table . Drugs recommended for the management of abdominal pain in IBS patients (Rome IV)

Рим IV, 2016 (Brain E Lacy, 2016)	Комментарии
Гладкомышечные миорелаксанты: 1–4 раза в день	В РФ доступны для длительного применения: пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин, альверина цитрат, мебеверин
Трициклические антидепрессанты	Антихоленергические побочные эффекты
Селективные блокаторы обратного захвата серотонина: начать с низких доз, затем повышать дозу по необходимости	Возможные побочные эффекты со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея
Масло мяты перечной: кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день	Не зарегистрированы в РФ
Любипростон 2 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Линаклотид 290 мг 1 раз в сутки	Не зарегистрирован в РФ
Алесотрон 0,5–1 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ

● ***Рисунок 3.*** Строение бактериальной клетки
● ***Figure 3.*** Bacterial cell structure



3) Щадящая технология производства – фильтрация вместо центрифугирования с последующим микрокапсулированием и лиофилизацией позволяет избежать разрушения естественной оболочки бактерий, что повышает устойчивость и выживаемость;
4) Основным показанием к назначению пробиотиков, в частности Бак-Сета, является изменение (восстановление) бактериальной флоры кишечника, что оказывает влияние на:

а) восстановление моторики
б) изменение висцеральной гиперчувствительности
в) восстановление иммунной функции
г) изменение кишечно-мозговой дисфункции
д) уменьшение выраженности воспаления
е) уменьшение выраженности эмоциональных расстройств
ж) изменение выраженности центральной и периферической сенситизации.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКА БАК-СЕТ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Клиническое исследование мультипробиотика Бак-Сет® форте у детей от 3 до 12 лет с функциональными нарушениями ЖКТ и атопическим дерматитом (АтД):

■ В исследование были включены **120** детей в возрасте 3–12 лет с ФН ЖКТ и АтД.

■ Методом случайной выборки дети были разделены на 5 групп:

Основная **группа 1** (n = 30): дети с постинфекционной диареей и синдромом мальабсорбции.

Основная **группа 2** (n = 30): дети с запором на фоне смены рациона питания (путешествия, начало посещения детского организованного коллектива).

Основная **группа 3** (n = 30): дети с атопическим дерматитом (АтД).

Группа плацебо **1** (n = 15): дети с ФН ЖКТ (диарея, запор, неустойчивый стул) после перенесенных ОКИ, пищевых отравлений, курса антибиотикотерапии, смены привычного рациона питания).

Группа плацебо **2** (n = 15): дети с атопическим дерматитом (АтД).

Дизайн и результаты исследования

Дети 3 основных групп, помимо базис-терапии, получали пробиотик Бак-Сет® форте по 1 капсуле 1 раз в день в течение 14 дней.

Дети 2 контрольных групп на фоне базис-терапии получали плацебо по 1 капсуле 1 раз в день в течение 14 дней.

■ На фоне приема Бак-Сет® форте по всем клиническим симптомам отмечена положительная динамика – от 80 до 100% во всех трех основных группах.

■ У детей с запорами клинический эффект наступал в 1-е сутки от начала приема препарата.

■ У детей с АтД отмечалась значительная положительная динамика: более чем в 50% уменьшались раздражительность, повышенная возбудимость, боли в животе и нарушения стула; одновременно исчезали кожные проявления – сыпь, шелушение и зуд кожи.

■ В копрологическом исследовании – уменьшение примесей (слизь, кровь) в 70–100%; снижение показателей лейкоцитов в 5 раз, в 10 раз – нейтрального жира, в 1,5 раза – жирных кислот и внутриклеточного крахмала, что свидетельствует о нормализации процессов пищеварения и нивелировании аллергического и воспалительного процесса в кишечнике [4].

2. В 2017 году опубликованы результаты исследования с использованием мультипробиотика Бак-Сет® форте у взрослых, страдавших СРК, – вариант с диареей (Великобритания), в котором участвовало 400 взрослых пациентов, клиническая выраженность от умеренной до тяжелой степени. Больные были разделены на 2 группы, одна из которых получала Бак-Сет®, вторая – плацебо в течение 16 недель. Критерием эффективности было изменение степени тяжести боли в животе. Уменьшение выраженности абдоминальной боли зафиксировано у 69% получавших мультипробиотик и у 47% – плацебо ($p<0,001$). Доля пациентов, которые определили степень тяжести от умеренной до тяжелой, была снижена со 100% до 14% в исходе для группы пациентов, получавшей мультипробиотик, в группе получавших плацебо 48% пациентов по-прежнему оценивали боль как тяжелую. При этом заметно изменилось качество жизни. Нежелательных явлений зафиксировано не было. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что мультипробиотик Бак-Сет® форте (Bio-Kult) приводит к статистически значимому улучшению состояния больных, снижению симптомов у пациентов СРК с диареей и хорошо переносится пациентами (регистрация исследования от 9.08.2017 года). Рекомендовано дальнейшее изучение эффективности мультипробиотика у больных СРК [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРК – функциональное расстройство кишечника, включающее измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечно-мозговую дисфункцию. У больных с СРК при измененной микрофлоре в лечении целесообразно использование пробиотиков. Мультипробиотик нового поколения Бак-Сет® с успехом может быть использован у детей и взрослых, страдающих СРК с диареей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дичева Д.Т., Андреева Д.Н. Синдром раздраженного кишечника: новые аспекты патофизиологии и терапии. *Доктор.ру*. 2011;X. [D.T. Dicheva, D.N. Andreeva, Irritable bowel syndrome: new aspects of pathophysiology and therapy. *Doctor.ru*. 2011;X.] (In Russ).
2. Rangan V., Cremonini F. Rebamipide in Functional and Organic Dyspepsia: Sometimes the Best Offense Is a Good Defense. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1089-1090.
3. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50. [Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N, Havkin A.I., Shenderov B.A. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis): current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction. *[Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya] Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;117(5):13-50.] (In Russ).
4. Харитонова Л.А., Кучеря Т.В. Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.ру. Педиатрия*. 2016;6(123). [Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Application of probiotics in pediatric practice: results of clinical study. *[Doctor.ru. Pediatriya.] Doctor.ru. Pediatrics*. 2016;6(123).] (In Russ).
5. Ishaque M.SH. и др. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование мультипробиотика «Бак-Сет Форте» при лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. *Мед. совет*. 2018;14:98-108. [Ishaque M.SH. et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of multiprobiotics «Bac-Set Forte» in the treatment of irritable bowel syndrome with predominance of diarrhea. *[Medicinskij sovet] Medical advice*. 2018;14:98-108.] (In Russ).



DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-132-137

Декслансопразол МВ

В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

М.В. ЛЕОНОВА, Э.Э. АЛИМОВА
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Леонова Марина Васильевна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России»; тел.: +7 (915) 320-43-79; e-mail: anti23@mail.ru
Алимова Эльмира Эрфановна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alimovaee@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Декслансопразол МВ является R-энантиомером лансопразола и в настоящее время является единственным ингибитором протонного насоса с новой технологией доставки Dual Delayed Release. Фармакокинетика препарата показывает два пика высвобождения в двенадцатиперстной и тонкой кишках; антисекреторное действие показано в дозах 30 и 60 мг, удержание внутрижелудочного pH > 4 более 16,5 ч/сут независимо от времени приема. В клинических исследованиях показано, что декслансопразол МВ обладает высокой эффективностью в заживлении эрозивного эзофагита и контроле симптомов у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, поддерживает ремиссию при длительном применении. Эффективен в улучшении симптомов ночной изжоги, связанной с ГЭРБ, при нарушении сна. Декслансопразол МВ имеет аналогичный профиль безопасности и побочных эффектов с лансопразолом.

Ключевые слова: *декслансопразол МВ, фармакокинетика, фармакодинамика, антисекреторная активность, ГЭРБ, эрозивный эзофагит, неэрозивная болезнь*

Для цитирования: Леонова М.В., Алимова Э.Э. Декслансопразол МВ в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет.* 2018; 21: 132-137. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-132-137.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dexansoprazole MV

IN THE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Marina V. LEONOVA, Elmira E. ALIMOVA
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova,

Author credentials:

Leonova Marina Vasilievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RANS, Clinical Pharmacologist, Member of the Interregional Public Organization, Association of Clinical Pharmacologists of Russia; tel.: +7 (915) 320-43-79; e-mail: anti23@mail.ru
Alimova Elmira Erfanovna – Cand.of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: alimovaee@yandex.ru

ABSTRACT

Dexlensoprazole MB is the R-enantiomer of lansoprazole and is currently the only proton pump inhibitor with the new Dual Delayed Release delivery technology. The pharmacokinetics of the drug shows two peaks of release in the 12-finger and small intestine; antisecretory effect is shown in doses of 30 mg, 60 mg, and retention of intragastric pH > 4 more than 16.5 hours per day, regardless of the time of administration. Clinical studies have shown that dexlansoprazole MB is highly effective in the healing of erosive esophagitis and symptom control in patients with non-erosive reflux disease, maintains remission with prolonged use. Effective in improving the symptoms of night heartburn associated with GERD, with sleep disturbances. Dexlensoprazole MB has a similar safety profile and side effects with lansoprazole.

Keywords: *Dexlensoprazole MR, pharmacokinetics, pharmacodynamics, antisecretory activity, GERD, erosive esophagitis, non-erosive disease*

For citing: Leonova M.V., Alimova E.E. Dexansoprazole MV in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 132-137. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-132-137.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Появление и внедрение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в клиническую практику в начале 1990-х гг. коренным образом изменило возможность консервативного лечения кислот-зависимых заболеваний ЖКТ. Фармакологическое подавление продукции соляной кислоты препаратами ИПП показало высокую эффективность в лечении язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и минимизировало потребность в хирургическом лечении этих заболеваний. Важное практическое значение применение ИПП имеет также в профилактике и лечении НПВП-ассоциированной гастропатии, для профилактики стресс-язв в отделениях интенсивной терапии, в лечении кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Несмотря на то что ИПП в настоящее время превосходят по антисекреторному действию все другие классы препаратов, в первую очередь H_2-блокаторы, продолжается разработка новых препаратов этого фармакологического класса с целью более длительного и эффективного контроля кислотопродукции.

Ряд проблем остается в фармакотерапии кислот-зависимых заболеваний ЖКТ. К ним относятся лечение пациентов с симптомами ГЭРБ, которые неадекватно отвечают на терапию ИПП.

Несмотря на успех ИПП в лечении пациентов с эрозивным эзофагитом, по-прежнему существуют серьезные проблемы в лечении пациентов с ГЭРБ. По данным Кокрейновского метаанализа установлено, что 19–44% пациентов не отвечают адекватно на терапию ИПП, что проявляется рефлюксными симптомами изжоги [1, 2]. Применение ИПП в реальной клинической практике неэффективно примерно у 30% пациентов с эрозивным эзофагитом, имеющих многочисленные и обширные эрозии или язвы, и обычно эти пациенты испытывают более частые проявления гастроэзофагеального рефлюкса, особенно в ночное время [3]. Доля пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), которые неадекватно реагируют на терапию ИПП, значительно выше, чем пациентов с эрозивным эзофагитом, и может составлять до 60% всех больных ГЭРБ.

Для успешного лечения эзофагита или ГЭРБ были описаны три главных фактора: степень подавления кислотности, продолжительность подавления в течение 24-часового периода и длительность лечения в неделях. Кроме того, эти три фактора отражают общее время, в течение которого остается pH пищевода > 4 в течение периода антисекреторной терапии. Для нормализации внутриэзофагеальной кислоты требуется длительное поддержание pH пищевода > 4 и уменьшение периода pH < 4 не более 4% за 24 ч (правило Белла) [4]. Лечение препаратами ИПП, основанное на вышеуказанных принципах, приводило к высокой частоте заживления эрозивного эзофагита вплоть до 90% через 8 недель. Однако у пациентов с более тяжелыми проявлениями эзофагита частота заживления более низкая (62–84%) [5].

Более того, в исследованиях было показано, что значительная часть пациентов с ГЭРБ не полностью удовлетворена антисекреторной терапией. По данным опросного исследования 1 013 пациентов с ГЭРБ, применяющих ИПП, более 35% с приемом один раз в день и 54% с приемом дважды в день указали, что терапия не полностью устраняет симптомы [6]. Причем, если частота заживления эрозивного эзофагита достигается у большинства пациентов после 8 недель лечения ИПП, меньший ответ наблюдается по устранению симптомов изжоги (>60%) [2].

Проблемой эффективного лечения остается НЭРБ. В систематическом обзоре Dean B.B. общая частота не ответивших на терапию ИПП составила 63% среди пациентов с НЭРБ по сравнению с 44% для пациентов с эрозивным эзофагитом после 4 недель терапии ИПП ($p<0,0001$) [7]. Результаты крупного метаанализа Zhang J.X. также подтвердили невысокий уровень эффективности ИПП у пациентов с НЭРБ – лишь в 51,5% [8].

Показано, что прием стандартной дозы ИПП один раз в день ингибирует примерно 75% активных протонных насосов, для достижения максимального подавления кислоты может потребоваться до 3 дней [9]. В сравнительном исследовании стандартных доз ИПП было установлено, что средняя продолжительность pH желудка > 4 была сопоставимой для омепразола 20 мг (11,8 ч), лансопразола 30 мг (11,5 ч), пантопразола 40 мг (10,1 ч) и рабепразола 20 мг (12,1 ч), значительно дольше для эзомепразола 40 мг (14,0 ч) [10]. В этой связи рекомендуется удвоение разовой дозы ИПП или двукратный прием препаратов для увеличения эффективности при ГЭРБ [11, 12].

Зачастую именно ночные симптомы ГЭРБ плохо купируются при приеме ИПП, что приводит к нарушению сна и существенно ухудшает качество жизни пациентов [13], и около 70% пациентов с ГЭРБ показывают явление ночного кислотного прорыва при приеме ИПП 2 раза в день [14].

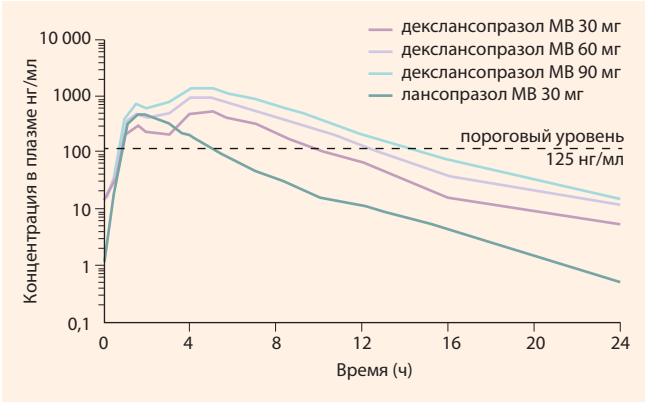
ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА ДЕКСЛАНСОПРАЗОЛА МВ

Все доступные в настоящее время ИПП: эзомепразол, омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол – являются замещенными бензимидазолами и пролекарствами. Они представляют собой кислотолабильные, слабые основания, которые требуют защиты от активации в кислой среде желудка до того, как они достигнут своего основного места абсорбции в проксимальном тонком кишечнике. Практически все лекарственные формы ИПП являются препаратами с отсроченным высвобождением для защиты от деградации в желудке, что достигается с помощью кишечнорастворимой оболочки [15].

Декслансопразол МВ представляет новую лекарственную форму ИПП с модифицированным высвобождением и пролонгированным действием [16]. Этот эффект достигается через два механизма: использование активного вещества R-энантиомера лансопразола и технологию системы доставки Dual Delayed Release.

Лансопразол имеет два энантиомера (S- и R-), которые являются эквипотенциальными ингибиторами протонного насоса. R-энантиомер, или декслансопразол, представляет более 80% циркулирующего лекарственного средства после перорального приема лансопразола и отлича-

Рисунок 1. Средние профили концентрации в плазме для декслансопразола MB и лансопразола у здоровых добровольцев (5-й день) в исследованиях фармакокинетики [20]
Figure 1. Mean plasma concentration profiles for dexlansoprazole MV and lansoprazole in healthy subjects (Day 5) in the pharmacokinetics studies [20]



ется более медленным клиренсом и большим значением AUC, чем S-энантиомер [17].

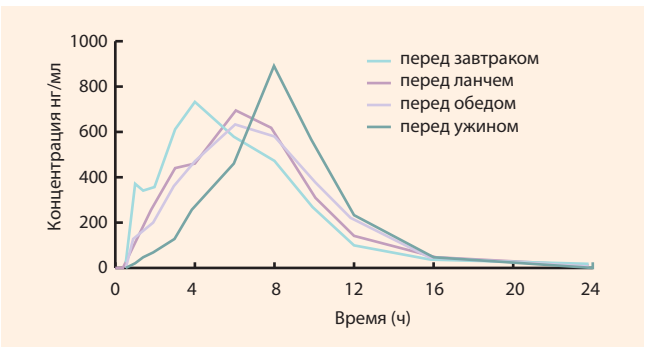
Важным достижением была разработка декслансопразола MB с использованием новой формулы декслансопразола в форме с модифицированным высвобождением, в которой используется технология Dual Delayed Release, предназначенная для пролонгирования профиля концентрации декслансопразола и обеспечения длительной продолжительности подавления кислоты [16, 18]. В этой технологии двойного замедленного высвобождения используются два типа гранул лекарственного вещества с кишечнорастворимыми оболочками, имеющими различные pH-зависимые профили растворения. После приема внутрь наружная желатиновая капсула, содержащая гранулы, растворяется в желудке, и первый тип гранул (~25% дозы) высвобождается в двенадцатиперстную кишку с pH 5,5. Это приводит к раннему повышению концентрации в плазме через 1–2 ч (первый пик), аналогичному другим ИПП. Второй тип гранул (~75% дозы) предназначен для высвобождения в дистальном тонком кишечнике с pH 6,75, что приводит ко второму пику концентрации через 4–5 ч после приема внутрь, что подтверждается исследованиями фармакокинетики [19]. Такая система доставки обеспечивает длительную продолжительность подавления кислоты и помогает ограничить необходимость дозирования более одного раза в день [16].

По результатам исследований фармакокинетики для поддержания фармакологически активных концентраций декслансопразола в плазме требуется более высокая суточная доза декслансопразола MB по сравнению с лансопразолом с обычным высвобождением [19]. Используя фармакокинетические/фармакодинамические модели, было установлено, что уровень концентрации и дозы декслансопразола для достижения процента времени, в течение которого поддерживается 24-часовой внутрижелудочный pH > 4, составляет 125 нг/мл. Наряду с этим, была определена пороговая концентрация, обеспечивающая средний уровень pH > 4,49 *(рис. 1)* [20]. В фармакокинетическом исследовании показано, что в диапазоне доз декслансопразола MB от 30 до 90 мг препарат поддерживает концентрацию лекарственного средства в плазме выше, чем пороговый уровень 125 нг/мл, а также в 2–3 раза дольше, чем лансопразол в дозе 30 мг.

Основываясь на результатах исследований фармакодинамики, прогнозируемые средние значения 24-часового внутрижелудочного pH составляли 4,06 и 4,35, а значение pH > 4 в течение 24 ч составляло 59,2 и 66,7% для декслансопразола MR в дозах 30 и 90 мг соответственно [19].

В перекрестном исследовании у 48 здоровых добровольцев с ГЭРБ изучалась фармакокинетика и фармакодинамика декслансопразола MB 60 мг в зависимости от режима приема: за 30 мин перед завтраком, ланчем, обедом или ужином на протяжении 5 дней [21]. Всасывание препарата нарушалось во всех случаях в сравнении с приемом перед завтраком, вызывая замедление времени T_{max} (латентный период, или t_{lag}) на 2–3 ч при приеме перед ланчем, обедом или ужином ($p<0,05$) *(рис. 2)*. При этом два пика концентрации декслансопразола в соответствии с фазами высвобождения препарата из лекарственной формы определялись только при приеме перед завтраком или ланчем. Однако, несмотря на различия по показателям абсорбции, экспозиция препарата по показателям C_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация – время») достоверно не различалась, указывая на отсутствие влияния на биодоступность декслансопразола при разных режимах приема. Мониторинг 24-часового внутрижелудочного pH показал, что после приема декслансопразола MB перед завтраком уже через 1 ч обеспечивается уровень pH>4 и удерживается на протяжении большей части 24-часового интервала, за исключением ночных часов. При приеме препарата перед обедом или ужином средние профили pH поддерживались выше значения 4 в течение большей части 24-часового интервала, но прием перед ужином давал отсрочку наступления эффекта более 6 ч. Средний процент внутрижелудочного pH>4 в течение 24-часового интервала на 5-й день составлял 71, 74, 70% при приеме перед завтраком, ланчем, обедом и 64% при приеме перед ужином, что было статистически меньшим ($p = 0,016$). Средний внутрижелудочный pH после приема декслансопразола MB был наибольшим перед ланчем –

Рисунок 2. Сравнение фармакокинетических кривых после приема декслансопразола MB 60 мг перед приемом пищи [21]
Figure 2. Comparison of pharmacokinetic curves after administration of dexlansoprazole MV 60 mg before meals [21]



4,83 против 4,63 перед завтраком, 4,63 перед обедом и 4,60 перед ужином (p<0,05) [21]. Таким образом, выявленное нарушение всасывания декслансопразола МВ при приеме перед дневным или вечерним приемом пищи не влияет значимо на антисекреторное действие и не является клинически значимым, обеспечивая удержание внутрижелудочного pH>4 более 16,5 ч/сут.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕКСЛАНСОПРАЗОЛА МВ В ЛЕЧЕНИИ ГЭРБ

Проведено прямое сравнение клинической эффективности декслансопразола МВ и лансопразола в двух двойных слепых исследованиях у 4 092 пациентов с ГЭРБ [22]. Частота заживления эрозивного эзофагита через 8 недель лечения на фоне применения декслансопразола МВ 60 мг 1 раз в сутки была сопоставимой с обычной формой лансопразола 30 мг 1 раз в сутки и составила 92–95%. При этом интегрированный анализ результатов лечения в подгруппе пациентов с умеренным и тяжелым течением ГЭРБ показал преимущество декслансопразола МВ перед лансопразолом: дополнительно 25–30% пациентов, которые не отвечают на лечение в течение 8 недель, могут достичь эффективности на фоне лечения декслансопразолом МВ [22].

В ряде исследований изучалась эффективность декслансопразола МВ в лечении ГЭРБ. Так, в двойном слепом исследовании у 947 пациентов с ГЕРБ оценивали частоту наступления 24-часовых дней без изжоги (первичная точка) и ночей без изжоги (вторичная точка) через 4 недели приема декслансопразола МВ в дозах 30 и 60 мг однократно в сутки [23]. Декслансопразол MR обеспечивал значительно больший средний процент из 24-часовых дней без изжоги (54,9 и 50,0% для 30 мг и 60 мг против 17,5% для плацебо, p<0,00001) и ночей без изжоги (80,8 и 76,9% против 51,7% для плацебо, p<0,00001) *(рис. 3)*. Препарат также уменьшал тяжесть симптомов [23].

Среди пациентов с симптомами ГЭРБ до 89% сообщают о ночных симптомах изжоги, что приводит к ухудшению качества сна и качества жизни, связанного со здоровьем, а в дневное время – к снижению активности и производительности [24, 25]. Декслансопразол МВ, благодаря пролонгированию антисекреторного эффекта,

Рисунок 3. Снижение частоты 24-часовых дней и ночей без изжоги при приеме декслансопразола МВ [23]
Figure 3. Dexlansoprazole MW reduced the frequency of 24-hour heartburn-free days and heartburn-free nights [23]

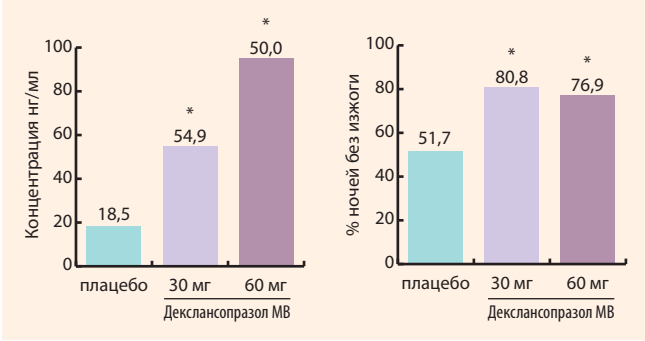
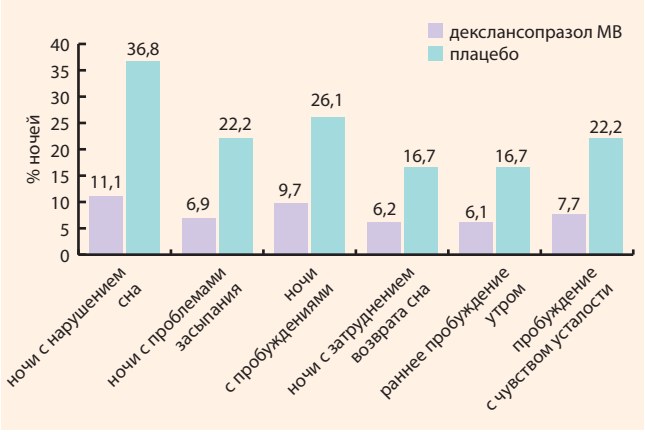


Рисунок 4. Процент ночей с нарушениями сна, связанными с ГЭРБ, по оценке пациентами в ежедневном дневнике на фоне лечения декслансопразолом МВ [26]
Figure 4. Percentage of nights with GERD-related sleep disturbances as assessed by patient daily diary over treatment with dexlansoprazole MV [26]



позволяет облегчить ночную симптоматику и связанные с ночной изжогой нарушения сна у пациентов с ГЭРБ. В исследовании у 305 больных, имеющих умеренные и тяжелые симптомы ночной изжоги и расстройства сна, на фоне приема препарата в дозе 30 мг в течение 4 недель на 73,1% уменьшалась частота ночной изжоги против 35,7% на фоне плацебо (p<0,001) и на 47,5% снижалась частота ГЭРБ-ассоциированных нарушений сна против 19,6% на плацебо (p<0,001). Почти в 3 раза снижалась частота ночей с нарушением сна, с нарушением засыпания, с ночным или ранним пробуждением *(рис. 4)* [26].

Известно, что многие пациенты с ГЭРБ для лучшего контроля симптомов изжоги применяют препараты ИПП два раза в сутки. В этой связи было проведено исследование по возможности step-down-терапии ИПП с применением декслансопразола МВ для однократного приема. Было включено 178 пациентов с ГЭРБ, которые применяли любой препарат ИПП два раза в сутки и имели хороший контроль симптомов изжоги (не более одного симптома в неделю в течение последних 4 недель лечения) [27]. Пациенты слепым способом были переведены на декслансопразол МВ 30 мг и плацебо для лечения в течение 6 недель. Контроль симптомов изжоги пациенты фиксировали два раза в день в электронных дневниках. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, изжога которых оставалась хорошо контролируемой после снижения кратности ИПП при переводе на декслансопразол МВ. Оценивалась также тяжесть симптомов и качество жизни. После перевода пациентов на однократный прием декслансопразола МВ 30 мг изжога оставалась хорошо контролируемой у 88% пациентов; статистически значимо уменьшалась тяжесть симптомов вздутия и изжоги и улучшались показатели качества жизни [27]. Таким образом, лекарственная форма декслансопразола МВ с двойным высвобождением приводит к увеличению продолжительности подавления кислотопродукции и может способствовать успешной step-down-терапии ИПП. Эти результаты

Таблица. Сравнение побочных эффектов при приеме декслансопразола МВ, лансопразола и плацебо у пациентов с ГЭРБ [16]
Table. Comparison of side effects following administration of dexansoprazole MV, lansoprazole and placebo in patients with GERD [16]

Побочные эффекты (%)	Декслансопразол МВ 30 мг	Декслансопразол МВ 60 мг	Лансопразол 30 мг	Плацебо
Диарея	5,1	4,8	3,2	2,9
Боль в животе	3,5	4,0	2,6	3,5
Тошнота	3,3	2,8	1,8	2,6
Инфекция ВДП	2,9	1,7	0,8	0,8
Рвота	2,2	1,4	1,1	0,8
Метеоризм	2,6	1,4	1,2	0,6

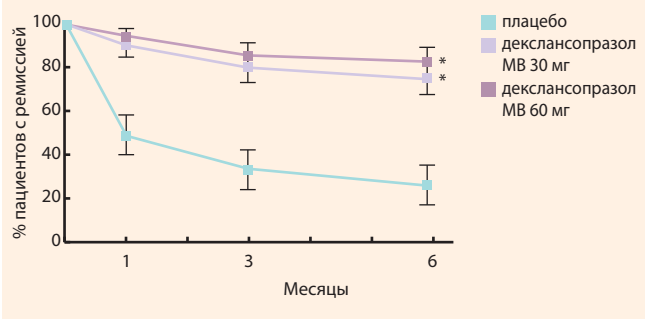
Примечание. ВДП – верхние дыхательные пути.

могут быть широко применены к реальной клинической практике для длительного контроля симптомов изжоги.

Проблемой лечения ГЭРБ является не только достижение заживления эрозивного эзофагита, но и сохранение ремиссии и длительное поддержание контроля симптомов. Вместе с тем после заживления продолжение приема препаратов ИПП все равно сопровождается обострением от 15 до 41% в течение 6 месяцев [28]. Изучалась эффективность лечения декслансопразолом МВ в поддержании достигнутого заживления эрозивного эзофагита и облегчении изжоги.

Проведено крупное двойное слепое исследование у 445 пациентов с залеченным эрозивным эзофагитом, которые продолжали принимать декслансопразол МВ в дозах 30 мг или 60 мг плацебо один раз в день в течение 6 месяцев [29]. Критериями эффективности было поддержание эндоскопического заживления (первичная точка) и продолжение облегчения симптомов на основе ежедневных дневников (вторичная точка), в которых регистрировали выраженность и тяжесть дневных и ночных симптомов по 5-балльной шкале. По эндоскопической оценке у 66,4% в группе декслансопразола МВ сохранялась ремиссия против 14,3% в группе плацебо (p<0,00001) *(рис. 5)*. Среди пациентов, у которых наблюдался рецидив эрозивного эзофагита, среднее время до рецидива было значительно большим для группы декслансопразола МВ против группы плацебо (42-й и 61-й день, p=0,0015). Процент 24-часовых дней без изжоги, по данным дневников пациентов, был значительно выше в каждой группе лечения декслансопразолом МВ, чем в группе плацебо (91 и 96% для доз 30 и 60 мг против 29% соответственно, p<0,0025). Процент ночей без изжоги был также значительно выше при лечении декслансопразолом МВ (96 и 99% для доз 30 и 60 мг против 72% соответственно, p<0,0025) [29].

Рисунок 5. Совокупная частота поддержания ремиссии эрозивного эзофагита у пациентов на фоне лечения декслансопразолом МВ в течение 6 месяцев [29]
Figure 5. The cumulative frequency of maintaining remission of erosive esophagitis in patients against the background of treatment with dexlansoprazole MB for 6 months [29]



ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕКСЛАНСОПРАЗОЛА МВ

По данным 6 контролируемых исследований и 12-месячного исследования (n = 4 270), декслансопразол МВ в диапазоне доз 30–90 мг хорошо переносится и имеет профиль безопасности, подобный лансопразолу [30]. Отмечено меньшее количество побочных эффектов на 100 пациентов/месяцев в группе декслансопразола МВ по сравнению с группами лансопразола и плацебо (15,64–18,75 против 21,06 и 24,49 соответственно). Наиболее частым побочным эффектом была диарея, боли в животе, тошнота, инфекция верхних дыхательных путей, рвота и метеоризм *(табл.)* [16].

Повышение концентрации гастрина в плазме при применении ИПП относится к хорошо известному класс-эффекту и обусловлено компенсаторным увеличением продукции гормона в ответ на подавление кислотообразования. Это один из вопросов безопасности длительного применения ИПП. В исследовании у здоровых добровольцев средний уровень AUC_{24} гастрина увеличивался примерно в 3,5 раза по сравнению с исходными значениями после 5 дней приема декслансопразола МВ в дозах 90 или 120 мг; эта величина была сопоставимой с таковой после приема лансопразола в дозе 30 мг [31]. При проведении биопсии желудка у пациентов и излеченным эрозивным эзофагитом не было выявлено различий для любых доз декслансопразола МВ. В долгосрочном исследовании безопасности наиболее часто встречался хронический гастрит у 31% пациентов на фоне приема 60 мг декслансопразола МВ; не было сообщений о гиперплазии ECL в исследованиях продолжительностью от 6 месяцев до 1 года [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов ИПП является препаратами выбора в лечении ГЭРБ [32]. Однако существуют проблемы недостаточной эффективности лечения и неудовлетворенности лечением пациентов при приеме препаратов ИПП. Для решения проблем был разработан новый препарат с модифицированным высвобождением Dual Delayed Release – декслансопразол МВ.

Декслансопразол МВ, благодаря особенностям активного вещества и технологии доставки, отличается пролонгированным этапом всасывания в ЖКТ, что обеспечивает более длительный антисекреторный эффект и оптимальное удержание внутрижелудочного pH>4 более 16,5 ч/сут при любом режиме приема. Эффективными дозами препарата являются 30 и 60 мг, которые имеют терапевтический уровень концентрации. Такие характеристики лекарственной формы декслансопразола МВ имеют преимущества перед обычными формами препаратов ИПП в лечении пациентов с ГЭРБ как при курсовом применении для заживления эрозивного эзофагита и лечении изжоги у пациентов с неэрозивным эзофагитом, так и при длительном контроле симптомов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moayyedi P., Santana J., Khan M., Preston C., Donnellan C. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2: CD003244.
2. Katz P.O., Scheiman J.M., Barkun A.N. Review article: Acid-related disease – What are the unmet clinical needs? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(Suppl 2): 9–22.
3. Ruigómez A., Johansson S., Wernersson B., Fernández C.O., García R.L.A.. Gastroesophageal reflux disease in primary care: using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(7): 751-61.
4. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992, 51(Suppl. 1): 59–67.
5. Hunt R.H. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005, 22(Suppl. 3): 10–19.
6. Chey W.D., Mody R.R., Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci*. 2010; 55(12): 3415-22.
7. Dean B.B., Gano A.D., Knight K., Ofman J.J., Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 656–64.
8. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(45): 8408-19.
9. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(Suppl 2): 2-8.
10. Miner P.J., Katz P.O., Chen Y., Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2616–20.
11. Fass R., Murthy U., Hayden C.W., Malagon I.B., Pulliam G., Wendel C., Kovacs T.O. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(12): 1595-603.
12. Zhang H., Yang Z., Ni Z., Shi Y. A meta-analysis and systematic review of the efficacy of twice daily PPIs versus once daily for treatment of dastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; Article ID 9865963.
13. Fujiwara Y., Arakawa T., Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol*. 2012; 47(7): 760-9.
14. Nzeako U.C., Murray J.A. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1309–16.
15. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств: особенности фармакокинетики и клиническая эффективность. М.: «Литтерра», 2011: 440-444. [Belousov Yu.B., Leonova M.V. Modified release dosage forms and drug delivery systems: pharmacokinetic features and clinical efficacy. M.: Litterra, 2011: 440-444] (In Russ).
16. Frye J.W., Peura D.A. Managing gastroesophageal reflux disease – comparative efficacy and outcomes of dexlansoprazole MR. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1649–56.
17. Katsuki H., Yagi H., Arimori K., Nakamura C., Nakano M., Katafuchi S. et al. Determination of R(+)- and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans. *Pharm Res*. 1996, 13: 611–5.
18. Metz D.C., Vakily M., Dixit T., Mulford D. Dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 928–37.
19. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S., Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 627–38.
20. Wu J., Vakily M., Witt G., Mulford D. TAK-390MR vs. lansoprazole (LAN) for maintenance of drug concentration above a threshold which corresponds to higher%-time pH>4. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(suppl 2): S124 (abstract).
21. Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a dual delayed release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31: 1001-11.
22. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B.L., Lee M., Atkinson S.N., Peura D. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 731-41.
23. Fass R., Chey W.D., Zakko S.F, Andhivarothai N., Palmer R.N., Perez M.C., Atkinson S.N. Clinical trial: the effect of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 1261-72.
24. Farup C., Kleinman L., Sloan S., Ganoczy D., Chee E., Lee C., Revicki D. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 45–52 .
25. Mody R., Bolge S.C., Kannan H., Fass R. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 953–9.
26. Fass R., Johnson D.A., Orr W.C., Han C., Mody R., Stern K.N. et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 421-31.
27. Fass R., Inadomi J., Han G., Mody R., O'Neil J., Perez M.C. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 247-63.
28. Dickman R., Maradey-Romero C., Gingold-Belfer R., Fass R.. Unmet needs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015; 21: 309–19.
29. Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O'Neil J., Atkinson S.N. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 742–54.
30. Peura D.A., Metz D.C., Dabholkar A.H., Paris M.M., Yu P., Atkinson S.N. Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 1010-21.
31. Zhang W., Wu J., Atkinson S.N. Effects of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor, on plasma gastrin levels in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49(4): 444–454.
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2017; 27(4): 75-95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproktol* 2017; 27 (4): 75-95] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-138-145

Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа:

ФОКУС НА АЛОГЛИПТИН

Н.А. ПЕТУНИНА, А.Л. ТЕРЕХОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, завкафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Терехова Анна Леонтьевна – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе обсуждаются возможности и преимущества ранней комбинированной терапии и особенности применения фиксированной комбинации метформина и алоглиптина (Випдомет®) в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Ключевые слова: алоглиптин, метформин, ингибиторы ДПП-4, комбинированная терапия, Випдомет®, фиксированная комбинация, эффективность, безопасность

Для цитирования: Петунина Н.А., Терехова А.Л. Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин. *Медицинский совет.* 2018; 21: 138-145. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-138-145.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus:

FOCUS ON ALOGLIPTIN

Nina A. PETUNINA, Anna L. TEREKHOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), International Society «Stress under control»: 8, Bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991

Author credentials:

Petunina Nina Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (495) 609-14-00

Terekhova Anna Leontievna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Endocrinology Department of the Medical Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (495) 609-14-00

ABSTRACT

This paper discusses the possibilities and benefits of early combination therapy and the application features of a fixed-dose combination of metformin and alogliptin (Vipdomet®) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM 2).

Keywords: alogliptin, metformin, DPP-4 inhibitors, combination therapy, Vipdomet®, fixed-dose combination therapy, efficacy, safety

For citing: Petunina N.A., Terekhova A.L. Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus: focus on alogliptin. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 138-145. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-138-145.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Сахарный диабет (СД), по утверждению экспертов ВОЗ, является одним из важнейших неинфекционных заболеваний, наряду с сердечно-сосудистой и онкопатологией, ожирением, остеопорозом, хроническими заболеваниями легких. Согласно данным IDF, в 2015 г. в мире численность взрослых, страдающих данным недугом, уже составляла 415 млн человек и, по неутешительным прогнозам, может увеличиться до 642 млн человек к 2040 г. [1]. Тревожат и результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного на территории Российской Федерации в период с сентября 2013 г. по февраль 2015 г., которые продемонстрировали, что реальная распространенность СД 2-го типа (СД 2) составила 5,4%, что почти вдвое выше аналогичного показателя (2,8%) по официальным данным Государственного регистра больных СД на начало 2015 г. [2, 3]. Неизменную обеспокоенность медицинской общественности вызывает и то, что сахарный диабет в настоящее время занимает третье место среди непосредственных причин смерти населения в мире после кардиоваскулярных и онкологических заболеваний, при этом лишь около половины пациентов достигают индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина [4–6]. Необходимость пожизненной терапии и мониторинга, профилактика и лечение осложнений, временная нетрудоспособность, инвалидизация и высокая смертность при СД являются тяжелым бременем для общественного здравоохранения. Согласно данным IDF, СД – «потребитель» не менее 12% общемировых затрат на здравоохранение [1]. По результатам национального фармакоэкономического анализа общая стоимость лечения СД 2 в Российской Федерации в 2014 г. составила 279 609 руб. (7 278 долл.) на 1 пациента в год [7].

Все приведенное выше определяет СД как огромную медицинскую и социально-экономическую проблему и требует максимального привлечения человеческих, медицинских и финансовых ресурсов для ее решения.

НОВЫЕ ЗНАНИЯ – НОВЫЕ СТРАТЕГИИ

Значительные изменения за последние десятилетия претерпело представление о патогенезе сахарного диабета 2-го типа: «классический» портрет, представленный инсулинорезистентностью и снижением инсулинсекретирующего потенциала β-клетки, был дополнен описанием черт тесно переплетающихся дисфункций множества нейроэндокринный путей [8]. Новое понимание об избыточной продукции глюкагона α-клетками, глюкозы печенью и реабсорбции глюкозы почками, снижении инкретинового эффекта, липотоксичности и нарушении обратной связи с ЦНС стало мощным толчком к разработке и внедрению новых классов сахароснижающих препаратов [9]. В основе выбора сахароснижающей терапии на современном этапе в первую очередь лежит подход, ориентированный на пациента, когда индивидуализированная стратегия разрабатывается при тесном взаимодействии пациента и врача [10, 11]. Исключительное значение придается не только эффективности применения лекарственного средства, но и его безопасности в отношении гипогликемий и кардиоваскулярных рисков, а также влиянию на массу тела. В равной мере важны переносимость терапии, ее стоимость, удобство и простота режима применения, что существенно определяет приверженность к ней пациентов. Способность эффективно влиять на одно из ключевых звеньев патогенеза СД 2 – инсулинорезистентность в сочетании с доказанной безопасностью, нейтральным эффектом в отношении массы тела и приемлемой стоимостью позволяет метформину при отсутствии противопоказаний и удовлетворительной переносимости оставаться на первой линии фармакологического вмешательства параллельно с модификацией образа жизни и диетотерапией [10, 12, 13]. Показания к комбинированной сахароснижающей терапии, согласно актуальным отечественным и зарубежным рекомендациям, определяются более высокими значениями гликированного гемоглобина (HbA1c) в дебюте заболевания (≥7,5% по рекомендациям РАЭ-2017 и AACE/ACE-2018 или ≥9,0% – по заключению ADA-2018) или необходимостью интенсификации лечения вследствие недостижения индивидуальных целевых уровней [10, 12, 13].

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ – ТАКТИКА «НА ОПЕРЕЖЕНИЕ»: PRO ET CONTRA

Особенный интерес с прогностической точки зрения представляет подход, предполагающий стремление к максимально эффективному контролю гликемии уже на самых начальных этапах нарушения углеводного обмена, в дебюте заболевания при относительно невысоких значениях гликированного гемоглобина (менее 7,5%), что может быть достигнуто, например, более ранним, исходным назначением комбинации препаратов. Интенсивная коррекция гликемии уже в дебюте заболевания позволяет активировать феномен так называемой «метаболической памяти» – особого состояния, при котором инерционно замедляется прогрессирование диабетических осложнений даже в условиях последующей декомпенсации углеводного обмена [14]. Комбинированная сахароснижающая терапия позволяет добиться целевых значений гликемического контроля быстрее и сохранять их более длительное время. Таким образом, возможно преодоление некоторой клинической инертности, нередко свойственной «пошаговому алгоритму», когда на неопределенный период может запаздывать интенсификация сахароснижающей терапии даже при очевидно прогрессирующем снижении эффективности первой линии. Это определяет появление отрезка времени, на протяжении которого прогрессируют диабетические осложнения. Метаанализ Phung OJ. и соавт., включивший 15 рандомизированных контролируемых исследований и более 6500 больных СД 2, продемонстрировал, что сочетанное применение в качестве стартовой терапии метформина с одним из других классов пероральных сахароснижающих препаратов (тиазолидиндионы, секретагоги, ингиби-

торы ДПП-4, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера) при исходном уровне гликированного гемоглобина (НвА1с) 7,2–9,9% приводило к более значимому его снижению и поддержанию достигнутой цели в сравнении с монотерапией метформином [15]. Инициации лечения с однокомпонентной схемой нередко бывает недостаточно в силу сложности и многокомпонентности патогенеза СД 2, одним из краеугольных камней которого является прогрессирующая дисфункция и снижение инсулинсекретирующего потенциала β-клеток [8]. Одновременное воздействие на несколько метаболических путей с достижением целевых значений гликемии как ключевого звена в протекции инсулярного аппарата при исходном назначении комбинации сахароснижающих препаратов является наиболее оптимальным подходом для многих пациентов [16, 17]. Более активная тактика в дебюте заболевания или возникающая необходимость интенсификации сахароснижающей терапии закономерно сталкиваются с определенными сложностями и рисками.

Положение первое – безопасность. Оптимизация терапевтической тактики с переходом к комбинации сахароснижающих препаратов должна максимально отвечать требованиям безопасности с учетом профиля их побочных эффектов и лекарственного взаимодействия. Исключительно значимой в этом контексте, согласно требованиям FDA, является кардиоваскулярная безопасность терапии [18]. В этой связи на одну из конкурирующих позиций с метформином при его непереносимости/противопоказаниях или в качестве второй линии терапии в дополнение к нему выходит класс ингибиторов ДПП 4-го типа (иДПП-4), который характеризуется патофизиологичным механизмом действия с умеренной сахароснижающей активностью и низкими рисками гипогликемий, нейтральным влиянием на массу тела, хорошей переносимостью и в целом отсутствием неблагоприятного вклада в сердечно-сосудистые исходы [10, 12, 13]. В систематическом обзоре и метаанализе Karagiannis T. и соавт., включившем 19 рандомизированных клинических исследований и более 13 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, было показано, что применение иДПП-4 в качестве второй линии терапии в дополнение к метформину характеризовалось сопоставимой эффективностью с пиоглитазоном и не уступало препаратам сульфонилмочевины по возможности достижения целевого (<7,0%) уровня НвА1с [19]. Метаанализ Abdulrahman S. Alanazi также продемонстрировал бóльшую эффективность комбинированной терапии «метформин + иДПП-4» по сравнению с монотерапией метформином, которая сохранялась до 2 лет: изменения уровня НвАс1, по сравнению с исходным значением, составили 0,77 (95% доверительный интервал (ДИ) [0,86–0,69]) через 3 месяца лечения ($p < 0,00001$), 0,67 (95% ДИ [0,76–0,59]) – через 6 месяцев ($p < 0,00001$), 0,67 (95% ДИ [0,88–0,47]) – через 1 год ($p < 0,00001$) и 0,36 (95% ДИ [0,53–0,20]) – через 2 года после старта терапии ($p < 0,0003$). [20] Аналогичным образом значимое улучшение гликемического контроля на фоне добавления иДПП-4 к метформину было показано и в обзоре Deacon C.F. и соавт. [21]. Во всех трех представленных работах, наряду с эффективностью, в равной мере подтверждались безопасность иДПП-4 в отношении гипогликемий, хорошая переносимость и отсутствие неблагоприятного влияния на массу тела.

Положение второе – комплаентность. Полиморбидность, исключительно распространенная у пациентов с СД 2, определяет потребность в применении не только сахароснижающей, но и гипотензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии, а также лекарственных препаратов для коррекции других сопутствующих заболеваний. Согласно данным исследования Huang E.S. и соавт., включившего в анализ свыше 46 тыс. больных СД 2 в США, в среднем каждый пациент получал около 4,2 лекарственных препаратов единовременно, и в 14% случаев это количество было больше 7 [22]. Аналогичная тенденция была отмечена также в работах UKPDS 35 и BARI 2D [23, 24].

В связи с приведенными данными второй значимой клинической проблемой является полипрагмазия при СД 2 и потенциальная приверженность больных к проводимой терапии, поскольку интенсификация гликемического контроля, как правило, приводит к дальнейшему увеличению количества лекарственных препаратов и нередко к усложнению схемы их приема. Неудовлетворительное следование предписанному терапевтическому режиму, согласно результатам крупного ретроспективного исследования Но P.M. и соавт., проанализировавшего когорту из 11532 пациентов, ассоциировалось с более высоким уровнем НвА1с, в связи с чем возрастали также риски госпитализации от разных причин (отношение шансов (ОШ) 1,38, 95% ДИ [1,21–1,58]) и смертности от всех причин (ОШ 1,39, 95% ДИ [1,07–1,82]) [25].

Безусловно, полипрагмазия выступает не единственным барьером на пути к терапевтической комплаентности. Но одним из возможных способов решения данной проблемы является применение фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов (*табл.*) [26, 27].

Использование фиксированных комбинаций позволяет, как правило, уменьшить количество принимаемых таблеток и упростить режим дозирования, что положительно сказывается на повышении приверженности больных к лечению [28–30]. Эффективность фиксированных комбинаций в целом сопоставима с применением сочетаемых препаратов в виде отдельных лекарственных форм [31, 32], хотя некоторые работы демонстрируют даже преимущество первых в отношении достижения целей гликемического контроля [33, 34]. В определенной степени это обусловлено именно увеличением комплаентности пациентов к лечению.

Фиксированные комбинации, включающие метформин и препарат из группы иДПП-4, в настоящее время широко распространены и активно используются в мире [17]. Данное сочетание патогенетически обосновано и характеризуется, как уже звучало ранее, лучшей эффективностью и большей вероятностью достижения целевого уровня НвА1с у больных СД 2 в дебюте заболевания по сравнению с монотерапией метформином, не уступая при

этом в безопасности и переносимости [15, 35]. Наряду с этим, результаты исследования Harpreet S. Bajaj и соавт. (GIFT study), включившего в анализ 586 пациентов с СД 2 в возрасте 64 ± 12 лет со средним уровнем HbA1c 7,7 ± 1,2%, продемонстрировали, что перевод больных с сочетанного применения метформина и препарата группы иДПП-4 на фиксированную комбинацию указанных препаратов сопровождался дополнительным снижением уровня HbA1c на 0,3% (p<0,01), и это было особенно выражено в подгруппе пациентов, исходно получавших более 10 таблеток в день [36].

На данный момент в Российской Федерации зарегистрировано и применяется 4 комбинированных препарата: Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин), Янумет (ситаглиптин + метформин), Комбоглиз Пролонг (саксаглиптин + метформин пролонгированного действия) и Джентадуэто (линаглиптин + метформин). На пороге выхода на отечественный фармацевтический рынок – новая фиксированная комбинация, включающая высокоселективный ингибитор ДПП-4 алоглиптин и метформин под торговым наименованием Випдомет® (производство компании «Такеда») в вариантах дозировок 12,5/500 и 12,5/1000 мг для приема дважды в сутки во время еды.

ВИПДОМЕТ® – НОВАЯ ФОРМА С ПРОВЕРЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ

Эффективность и безопасность комбинированного препарата, как очевидно, главным образом определяется входящими в его состав компонентами.

Компонент №1 – метформин

Метформин влияет на инсулинорезистентность ткани печени и подавляет глюконеогенез, в том числе (согласно новой концепции) через активацию AMP-киназы в 12-перстной кишке, которая индуцирует высвобождение ГПП-1. Это, в свою очередь, служит триггером оси «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень» и регулирует продукцию глюкозы печенью [37]. Довольно значительная антигипергликемическая эффективность метформина (1–2% HbA1c на фоне монотерапии) сочетается с невысокой стоимостью и хорошим профилем безопасности. Многолетние исследования позволили значительно расширить диапазон возможностей его применения в разных клинических ситуациях и сократить перечень противопоказаний, что нашло отражение в решении, принятом FDA в июле 2016 г., и в обновленной инструкции к оригинальному препарату метформина (Глюкофаж) [38, 39]. Особенное внимание привлекает современное представление о месте метформина в сахароснижающей терапии у пациентов старших возрастных групп, с недостаточностью кровообращения (НК), с наличием хронической болезни почек (ХБП). Так, ограничение применения препарата при хронической НК сведено до клинических ситуаций с нестабильными показателями гемодинамики без уточнения функционального класса по NYHA. Результаты большого числа исследований подтверждают улучшение клинических исходов (госпитализация по причине хронической НК/всем причинам, число новых случаев НК, смертность пациентов с хронической НК) у пациентов с СД 2-го типа [40, 41]. Метаанализ Crowley M.J. и соавт. продемонстрировал снижение общей смертности у больных СД 2-го типа с ХБП С3 (СКФ 30–60 мл/мин), получавших метформин, на 22% (относительный риск (ОР) 0,78, 95% ДИ [0,63–0,96], p < 0,001), хотя для подгруппы пациентов с СКФ 30–45 мл/мин преимущества были менее очевидными, чем для категории лиц с СКФ 45–60 мл/мин [42]. Таким образом, в настоящее время использование метформина допускается при умеренном снижении

Таблица. Факторы, оказывающие влияние на приверженность к терапии у пациентов с СД 2
Table . Factors affecting adherence in patients with diabetes mellitus

Факторы, ассоциированные со снижением приверженности	Факторы, ассоциированные с повышением приверженности
• молодой возраст, женский пол, курение • низкий социально-экономический статус • недостаток финансирования/высокая стоимость лечения • низкий уровень образования • недостаточная поддержка со стороны семьи • депрессия, импульсивность характера • непродолжительный стаж СД • отсутствие/немногочисленные осложнения СД • труднодоступность медицинской помощи или фармацевтических ресурсов • недостаточная продолжительность медицинского наблюдения • полипрагмазия • сложность режима приема препаратов • инъекционный путь введения • побочные эффекты (в том числе гипогликемия, увеличение массы тела, кардиоваскулярные события) • неблагоприятный предшествующий опыт лекарственной терапии	• обучение пациентов и повышение их информированности • обоснование позиции, что преимущества терапии превышают финансовые затраты • увеличение длительности медицинского наблюдения, в том числе более активное взаимодействие врача и пациента посредством дистанционных и электронных ресурсов • простой режим дозирования, уменьшение частоты приемов препаратов • использование фиксированных комбинаций • применение терапии с низкими рисками гипогликемии и нейтральными относительно массы тела

почечной функции с клиренсом креатинина до 45 мл/мин (согласно рекомендациям ADA-2018 – до 30 мл/мин), что ранее являлось противопоказанием. Наконец, применение с осторожностью, но не отмена препарата рекомендовано у лиц старше 60 лет при условии выполнения тяжелой физической работы, что само по себе способно повышать риск развития лактатацидоза [39]. Среди других положительных эффектов метформина следует отметить улучшение функции эндотелия, влияние на гемостаз, окислительный стресс, гликозилирование белков, вносящие значительный вклад в прогрессирование атеросклеротического процесса. Также большое внимание в последнее время привлекает и возможность онкопротективного эффекта метформина у пациентов с СД 2-го типа [37].

Компонент №2 – алоглиптин

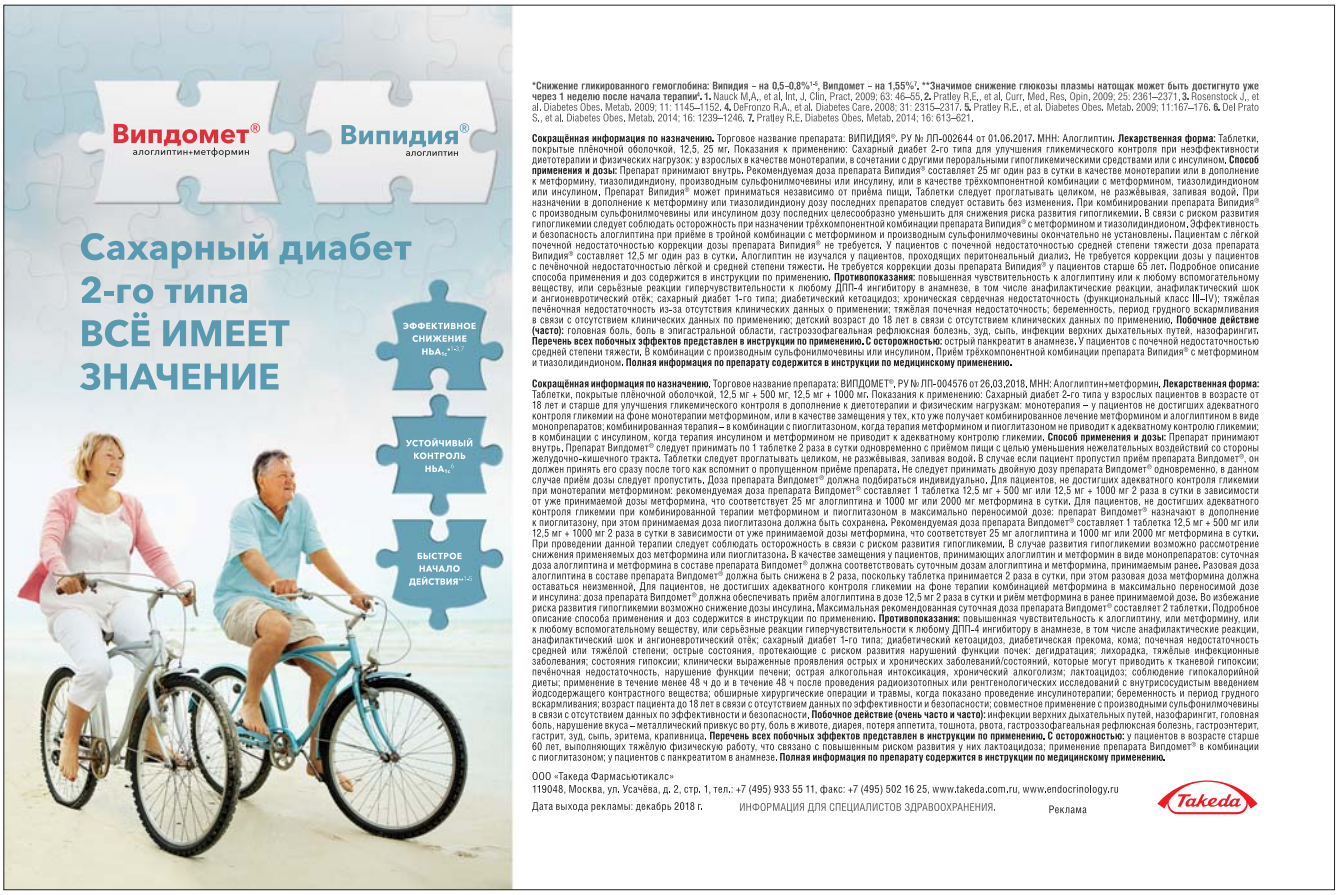
Сахароснижающая эффективность алоглиптина как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами была неоднократно доказана на основании результатов клинических исследований, большинство из которых были двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми с продолжительностью 12–26 недель [43–54]. Результаты метаанализа Berhan и соавт., который включил в себя 10 из упомянутых работ, показали, что стандартизованная разность средних (SMD) снижения уровня HbA1c в сравнении с контрольной группой (плацебо или препарат сравнения) составила -0,81 (95% ДИ от -1,11 до -0,51) для алоглиптина 12,5 мг/сут и -0,98 (95% ДИ от -1,30 до -0,66) – для алоглиптина 25 мг/сут [55]. Также было достигнуто значимое снижение гликемии натощак: SMD = -0,43 ммоль/л (95% ДИ от -0,6 до -0,26) и SMD = -0,51 ммоль/л (95% ДИ от -0,68 до -0,34) в группе алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно. При этом авторы метаанализа отметили, что снижение HbA1c было сопоставимо в группах с применением алоглиптина в качестве монотерапии и его использованием как препарата 2-й или 3-й линии. Таким образом, по сахароснижающему эффекту алоглиптин не уступает представителям данного класса препаратов в целом – среднее снижение HbA1c на фоне терапии 0,5–0,8% [56]. Наряду с этим, результаты серии исследований продемонстрировали довольно быстрый ответ на терапию: статистически значимое улучшение уровня гликемии натощак определялось уже через неделю после начала применения препарата – и достоверную долгосрочную сахароснижающую активность алоглиптина на протяжении 26–104 недель без увеличения риска гипогликемий. Последнее, помимо количественной составляющей эффективности, также имеет исключительно важное значение в клинической практике [48–54, 56–59]. Кардиоваскулярная безопасность алоглиптина была продемонстрирована в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EXAMINE, включившем почти 5,5 тыс. пациентов старше 18 лет с очень высоким риском, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. Длительность наблюдения в исследовании достигала 40 месяцев (медиана – 18 месяцев). Результаты работы показали, что частота развития первичной конечной точки (комбинация крупных сердечно-сосудистых событий (MACE) – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) в группе алоглиптина была сопоставима с группой плацебо: 11,3% (305 пациентов) vs. 11,8% (316 пациентов) соответственно. Подгрупповой анализ, проведенный в зависимости от наличия сердечной недостаточности (СН) в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после ОКС, показал, что применение алоглиптина (при сопоставлении с плацебо) не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе (отношение рисков 0,98, 95% ДИ [0,82–1,21]) [60, 61]. Наряду с кардиобезопасностью, в работе Fujita H. и соавт. алоглиптин продемонстрировал способность к снижению степени микроальбуминурии у пациентов с СД 2-го типа при сочетанном применении с блокатором рецепторов к ангиотензину [62]. В фокусе применения алоглиптина у пациентов старших возрастных групп особый интерес представляет обобщенный анализ 6 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований Pratley R.E. и соавт. с участием 2366 больных СД 2, из которых 455 относились к категории 65 лет и старше. В обеих возрастных категориях (моложе и старше 65 лет) без статистически значимых различий между ними терапия алоглиптином достоверно улучшала гликемический контроль в сравнении с плацебо ($p<0,001$). Частота развития гипогликемий и нежелательных явлений в обеих возрастных группах также была сопоставима [63]. В 52-недельном рандомизированном двойном слепом активном контролируемом исследовании Rosenstock J. и соавт., включившем 441 пациента с СД 2 65–90 лет, была продемонстрирована равноценная эффективность терапии алоглиптином по сравнению с глипизидом (Δ HbA1c к концу наблюдения составила -0,42% в группе алоглиптина и -0,33% в группе глипизида) при достоверно меньшей частоте гипогликемий (5,4% vs. 26,0% соответственно) [64]. По итогам фармакокинетических исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий между алоглиптином и метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом, циметидином, аторвастатином, флуконазолом, кетоконазолом и гемфиброзилом, а также дигоксином, варфарином, циклоспорином, мидазоламом, этинилэстрадиолом, норэтиндроном. В связи с этим коррекции доз алоглиптина и указанных препаратов при их сочетанном применении не требуется [65]. Результаты метаанализа Jianying Fu и соавт., включившего 7 клинических исследований с применением алоглиптина у больных СД 2, средний возраст которых варьировал от 53,5 до 69,9 лет, продемонстрировали отсутствие влияния терапии указанным препаратом на риски развития переломов у данной категории пациентов (относительный риск развития перелома составил 0,79 (95% ДИ [0,55–1,14]), $p>0,05$) [66].

Таким образом, доказанные эффективность и безопасность метформина и алоглиптина, патогенетическая

комплементарность их сочетанного применения стали предпосылками для создания фиксированной комбинации указанных препаратов. Последняя, в свою очередь, может привнести дополнительный положительный вклад в достижение целевых значений гликемического контроля за счет повышения приверженности пациентов к терапии. Достойная сахароснижающая эффективность совместного применения метформина и алоглиптина была продемонстрирована в многочисленных клинических испытаниях [47, 48, 51, 54, 57, 58, 67]. Проведенные в последующем фармакокинетические исследования подтвердили биоэквивалентность сочетанного применения отдельных лекарственных форм метформина и алоглиптина и их фиксированной комбинации [68]. Работа Linong Ji и соавт. показала преимущество фиксированной комбинации «алоглиптин 12,5 мг + метформин 500 мг дважды в сутки в сравнении с монотерапией алоглиптином 12,5 мг дважды в сутки», метформином 500 мг дважды в сутки и плацебо у пациентов 18–75 лет с исходным уровнем HbA1c 7,5–10%: через 26 недель наблюдения среднее снижение HbA1c составило -1,53, -0,86, -1,04 и -0,19% соответственно по указанным группам (p<0,0001). По безопасности и переносимости комбинированная терапия была сопоставима с другими режимами [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление новых знаний о патогенетических путях развития и закономерностях прогрессирования сахарного диабета 2-го типа создает предпосылки для рождения новых решений и подходов к управлению заболеванием. Одним из таких является максимально эффективный контроль гликемии уже на начальных этапах заболевания, позволяющий активировать феномен «метаболической памяти». Достижение последнего возможно посредством более раннего начала комбинированной сахароснижающей терапии, которая между тем не должна уступать требованиям безопасности и становиться дополнительным усложняющим элементом и в без того непростом, многокомпонентном лечении. Сочетанное использование двух патогенетических комплементарных классов препаратов, метформина и иДПП-4, многократно доказывавших свою эффективность и безопасность в различных клинических ситуациях, в формате фиксированной комбинации в полной мере отвечает предъявляемым требованиям. Випдомет® – фиксированная комбинация алоглиптина и метформина – является достойным представителем своей группы, что определяет его применение как клинически обоснованное и перспективное.



*Снижение гликированного гемоглобина: Випидия – на 0,5–0,8%[1-6]. Випдомет – на 1,55%[7]. **Значимое снижение глюкозы плазмы натощак может быть достигнуто уже через 1 неделю после начала терапии[1]. 1. Nauck M.A., et al, Int, J, Clin, Pract, 2009; 63: 46–55, 2. Pratley R.E., et al, Curr, Med, Res, Opin, 2009; 25: 2361–2371, 3. Rosenstock J., et al, Diabetes Obes, Metab, 2009; 11: 1145–1152, 4. DeFronzo R.A., et al, Diabetes Care, 2008; 31: 2315–2317, 5. Pratley R.E., et al, Diabetes Obes, Metab, 2009; 11:167–176, 6. Del Prato S., et al, Diabetes Obes, Metab, 2014; 16: 1239–1246, 7. Pratley R.E, Diabetes Obes, Metab, 2014; 16: 613–621.

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®, РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. МНН: Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5, 25 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2-го типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трёхкомпонентной комбинации с метформином, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приёма пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформином и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приёме в тройной комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с лёгкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекции дозы у пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьёзные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III–IV); тяжёлая печёночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжёлая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, Приём трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформином и тиазолидиндионом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращённая информация по назначению, Торговое название препарата: ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576 от 26,03,2018, МНН: Алоглиптин+метформин, **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2-го типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: монотерапия – у пациентов не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформином, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформином и алоглиптином в виде монопрепаратов; комбинированная терапия – в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформином и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформином не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приёмом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил приём препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того как вспомнит о пропущенном приёме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае приём дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформином: рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформином и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать приём алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и приём метформина в ранее принимаемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьёзные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжёлой степени; острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация; лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания; состояния гипоксии; клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии; печёночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; лактоацидоз; соблюдение гипокалорийной диеты; применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности, **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса – металлический привкус во рту, боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, эритема, крапивница. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25, www.takeda.com.ru, www.endocrinology.ru

Дата выхода рекламы: декабрь 2018 г. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама

Takeda

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th ed., 2015. http://www.idf.org/diabetesatlas.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus.* 2016;19(2):104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17.] (In Russ).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет.* 2015;18(3):5-22. doi: 10.14341/DM201535-22. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes in the Russian Federation: status 2014 and development prospects. *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus.* 2015;18(3):5-22. doi: 10.14341/DM201535-22.] (In Russ).
4. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/ GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
5. Ali M.K., Bullard K.M., Gregg E.W., Del Rio C. A cascade of care for diabetes in the United States: visualizing the gaps. *Ann Intern Med.* 2014;161:681–9.
6. Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H., Rust K.F., Cowie C.C. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care.* 2013;36:2271–2279.
7. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фадеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет.* 2017;20(6):403-419. doi: 10.14341/DM9278. [Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Kolbin A.C., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Fadeev V.V. Analysis of the cost of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results of the Russian multicenter observational pharmacoepidemiological study FORSITE-SD2. *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus.* 2017;20(6):403-419. doi: 10.14341/DM9278.] (In Russ).
8. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773–95. https://doi.org/10.2337/db09-9028.
9. Zonszein Joel, Groop Per-Henrik Strategies for Diabetes Management: Using Newer Oral Combination Therapies Early in the Disease. *Diabetes Ther.* 2016;7:621–639. doi: 10.1007/s13300-016-0208-5.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2017;20(1S):1-121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 8th issue. *[Saharniy diabet] Diabetes mellitus.* 2017;20(1S):1-121.] (In Russ).
11. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140–149. doi: 10.2337/dc14-2441
12. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 Executive Summary. 2018 AACE/ACE T2D Managemen. *Endocr Pract.* 2018;24(1):91-120.
13. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Supplement 1):S73-S85. https://doi.org/10.2337/dc18-S008.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2015;87(10):4-10. [Dedov I.I., Shestakova M.V. The phenomenon of «metabolic memory» in forecasting the risk of vascular complications in diabetes. *[Terapevticheskiy arhiv] Therapeutic archive.* 2015;87(10):4-10.] (In Russ).
15. Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:410–17.
16. Phillips L.S., Ratner R.E., Buse J.B., Kahn S.E. We can change the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:2668–2676.
17. Lavernia F., Adkins SE., Shubrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. *Postgraduate Medicine,* 2015;127:8, 808-817. doi: 10.1080/00325481.2015.1085293.
18. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type-2 diabetes. 2008 Dec; Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf. Accessed February 9, 2014.
19. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D.R., Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
20. Abdulrahman S. Alanazi Saudi. Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmaceutical Journal.* 2015;23:603–613. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.018.
21. Deacon C.F., Mannucci E., Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes – a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Aug;14(8):762-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x.
22. Huang E.S., Karter A.J., Danielson K.K., Warton E.M., Ahmed A.T. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study. *J Gen Intern Med.* 2010;25(2):141–6.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317(7160):703–13.
24. Frye R.L., August P., Brooks M.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503–15.
25. Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A., et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166:1836–41.
26. McGovern A., Tippu Z., Hinton W., et al. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: a study protocol. *BMJ Open.* 2016;6:e010469. doi:10.1136/bmjopen-2015-010469.
27. Luis-Emilio Garcı´a-Pe´rez, Marı´a A´ lvarez, Tatiana Dilla et al. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2013;4:175–194. Doi: 10.1007/s13300-013-0034-y.
28. Hutchins V., Zhang B., Fleurence R.L., Krishnarajah G., Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1157–68.
29. Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther.* 2008;30:1893–907.
30. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1218–24.
31. Blonde L., San Juan Z.T., Bolton P. Fixed-dose combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2014;20(12):1322–32.
32. Blonde L., San Juan Z.T. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther.* 2012;29(1):1–13.
33. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide coadministered with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5(6):424–31.
34. Han S., Iglay K., Davies M.J., Zhang Q., Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:969–77.
35. Liu Y., Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:111–17.
36. Harpreet S. Bajaj, Chenglin Ye, Esha Jain, Karri Venn, Eden Stein, Ronnie Aronson. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). *Diabetes Obes Metab.* 2017;1–5. doi: 10.1111/dom.13040.
37. Руяткина Л.А., Руяткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2017;20(3):210-219. doi: 10.14341/DM2003458-64. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Broad-spectrum effects of metformin in patients with type 2 diabetes. Sakharny Diabet. 2017; 20 (3): 210-219. doi: 10.14341 / DM2003458-64.] (In Russ).
38. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm. Accessed June 16, 2016.

39. Глюкофаж 500/850/1000 мг – официальная инструкция по применению, электронный ресурс https://medi.ru/instrukciya/glyukofazh-500-800-1000_9567/ [Glucophage 500/850/1000 mg – official instructions for use, electronic resource https://medi.ru/instrukciya/glyukofazh-500-800-1000_9567/] (In Russ).
40. Aguilar D., Chan W., Bozkurt B., et al. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients with Diabetes and Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):53–58. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
41. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and heart failure: never say never again. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(1):1-8. doi: 10.1517/14656566.2012.638283.
42. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R., et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200. doi: 10.7326/M16-1901.
43. Kutoh E., Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naıve type 2 diabetes: a randomized, control trial. *Endocrine*.2012;41(3):435–441.
44. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(9):1781–1792.
45. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Study 010 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2315–2317.
46. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J., Fleck P.R., Wilson G.A., Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406–2408.
47. Pratley R., Wilson C., Fleck P. Alogliptin plus metformin combination therapy vs. alogliptin or metformin monotherapy for type 2 DM (abstract). Presented at 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Berlin, Germany. October 2012.
48. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Study 008 Group Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):46–55.
49. Kaku K., Itayasu T., Hiroi S., Hirayama M., Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1028–1035.
50. Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q., Alogliptin Study 009 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase- 4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2361–2371.
51. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, doubleblind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1088–1096.
52. Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R., Wilson C., Mekki Q. Alogliptin Study 007 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):167–176.
53. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(Suppl 3):21–29.
54. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L., et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type-2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycemia. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:1145–1152.
55. Asres Berhan and Yifru Berhan. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocrine Disorders*. 2013;13:9. http://www.biomedcentral.com/1472-6823/13/9.
56. Capuano A., Sportiello L, Maiorino M, Rossi F et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:989–1001. doi: 10.2147/DDDT.S37647.
57. Seino Y., Miyata Y., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):927–936.
58. Del Prato S., Camisasca R., Craig Wilson et al. Durability of the Efficacy and safety of Alogliptin Compared to Glipizide over 2 Years When Used in Combination with Metformin. Poster 66-LB presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, June 21-25, 2013.
59. Seino Y., Hiroi S., Hirayama K., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *J Diabetes Invest*. 2012;3:517-25.
60. White W.B., Bakris G.L., Bergenstal R.M., et al. EXamination of CArdiovascular OutcoMes with AlogliptIN versus Standard of CarE in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(4):620–626.
61. Hall C Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure utcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *JACC*. 2014 April 1; 63(12).
62. Fujita H., Tania H., Murayama H. et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1α in type 2 diabetic patients ith incipient nephropathy. *Endocrine Journal*. 2014;61(2):159-166. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0305).
63. Pratley R.E., McCall T., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Use in Elderly People: A Pooled Analysis from Phase 2 and 3 Studies. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Nov;57(11):2011-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02484.x.
64. Rosenstock J., Wilson C., Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906–914. PMID: 23531118. doi: 10.1111/dom.12102.
65. Christopher R., Karim A. Clinical pharmacology of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2009;2(6):589–600. PMID: 22112254. doi: 10.1586/ecp.09.45.
66. Jianying Fu, Jianhong Zhu, Yehua Hao, Chongchong Guo, and Zhikun Zhoua. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2016;6: 29104. doi: 10.1038/srep29104. PMCID: PMC4935882.
67. Pratley R.E., Fleck P., Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jul;16(7):613-21. doi: 10.1111/dom.12258.
68. Alogliptin Plus Metformin (Kazano) for Type 2 Diabetes Mellitus. CDR submission: Kazano™ (alogliptin and metformin) 12.5 mg/500 mg, 12.5 mg/850 mg and 12.5 mg/1000 mg tablets. Company: Takeda Canada Inc. [CONFIDENTIAL manufacturer's submission]. Oakville (ON): Takeda Canada Inc; Dec, 2013. электронный ресурс - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349220/
69. Linong Ji, Ling Li, Jian Kuang, Tao Yang, Dong-Jun Kim, Azidah A.Kadir, Chien-Ning Huang, Douglas Lee Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:754–758. Doi: 10.1111/dom.12875.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-146-151

Вопросы этапности наружной терапии микозов кожи стоп

А.Б. ЯКОВЛЕВ
Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А

Информация об авторе:

Яковлев Алексей Борисович – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: +7 (967) 067-73-12; e-mail: aby@rinet.ru

РЕЗЮМЕ

Микозы кожи стоп – одна из наиболее актуальных проблем в дерматовенерологии вследствие чрезвычайной распространенности этих заболеваний. Лечение микозов кожи стоп – наиболее важный этап профилактики онихомикоза. Тактика и последовательность назначения средств наружной терапии зависят от конкретной клинической формы микоза: островоспалительные формы требуют назначения растворов и гелей, подострые – кремов, хронические – средств на клеевой основе. Экссудативная форма микоза кожи стоп с везикуляцией – показание для назначения комбинированной терапии.

Ключевые слова: *микоз кожи стоп, тербинафин, комбинированная терапия*

Для цитирования: Яковлев А.Б. Вопросы этапности наружной терапии микозов кожи стоп. *Медицинский совет.* 2018; 21: 146-151. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-146-151.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Issues of stage-by-stage approach to the external therapy of foot skin mycosis

Alexey B. YAKOVLEV
Federal State Budgetary Institution of Further Professional Education "Central State Medical Academy" of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation: Bldg. 1A, 19 Marshal Timoshenko, Moscow, 121359

Author credentials:

Yakovlev Alexey Borisovich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Federal State Budgetary Institution of Further Professional Education «Central State Medical Academy» of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; tel.: +7 (967) 067-73-12; e-mail: aby@rinet.ru

ABSTRACT

Foot skin mycosis is one of the most topical problems in dermatovenerology due to the extreme prevalence of these diseases. Treatment of foot skin mycoses is the most important step in the prevention of onychomycosis. The tactics and a specific sequence of the external therapy depends on the specific clinical form of mycosis: acute inflammatory forms require the prescription of solutions and gels, subacute forms required creams, chronic forms require adhesive agents. Exudative form of the foot skin mycosis with vesiculation is an indication for the combination therapy.

Keywords: *Foot skin mycosis, terbinafine, combination therapy*

For citing: Yakovlev A.B. Issues of stage-by-stage approach to the external therapy of foot skin mycosis. *Meditsinsky Sovet* 2018; 21: 146-151. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-146-151.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Микозы кожи и ногтей стоп составляют одну из наиболее актуальных проблем современной дерматовенерологии ввиду чрезвычайной распространенности этих заболеваний среди населения практически всех стран и регионов земного шара [1].

Частота микозов в среднем по популяции гомо сапиенс большинством авторов оценивается в 5–10% [2]. Однако данный усредненный показатель характеризует данную проблему не столько с позиции иллюстрации ее актуальности, сколько является его характеристикой видовой предрасположенности человека к грибковым заболеваниям стоп. Более информативными в эпидемиологическом аспекте являются показатели географической распространенности микозов стоп, а также анализ заболеваемости в определенных когортах населения. Наиболее часто для анализа эпидемиологической ситуации используется оценка заболеваемости в группах, составляемых по возрастному и профессиональному признаку.

Известно, что основной контингент в возрастных группах составляют пациенты в возрасте от 50 до 75 лет [1, 2].

● ***Рисунок 1.*** Стертая форма микоза стоп: нехарактерное шелушение
● ***Figure 1.*** Unapparent foot mycosis: abnoral exfoliation



Гендерные различия по заболеваемости микозами стоп в целом не отличаются, и женщины болеют микозами столь же часто, как и мужчины. Но на обращаемость к врачу гендерные отличия все же сказываются, и женщины чаще обращаются к дерматологу с соответствующими жалобами, чем мужчины [1, 3].

Как правило, у большинства пациентов микологических кабинетов из очагов поражения высевается один возбудитель, который считают возбудителем лишь по факту обнаружения в очаге поражения. При неблагоприятных условиях, когда пациент в силу целого ряда причин попадает в опасность заражения, с кожи стоп и с гладкой кожи могут быть обнаружены два вида дерматомицетов [4].

И каждый раз, когда мы получаем ответ из лаборатории о выявлении двух и более возбудителей, приходится решать вопрос о возможной контаминации – загрязнении сторонними грибами взятого на исследование материала.

Необычен по своей сути тот факт, что для микоза стоп до сих пор не определена продолжительность инкубационного периода. Ведь это понятие неизменно входит в характеристику любого инфекционного процесса. Дело в том, что *T. rubrum*, будучи антропофилом, подавляет местную иммунную реакцию и воспаление, предпочитая как можно дольше оставаться незамеченным [1]. Для микоза, вызванного антропофильными дерматомицетами, характерна слабая воспалительная реакция, обусловленная недостаточной продукцией IFN-γ, низкой экспрессией противомикробных пептидов (LL-37, HBD-2,3), сниженной продукцией провоспалительного IL-8 [4, 5]. Считается, что глюкоманнан дерматомицетов обладает ингибиторными свойствами и подавляет активацию врожденного иммунитета. Отчасти этим объясняются волнообразные подъемы заболеваемости микозами подошв в Европе: очередной подъем заболеваемости с увеличением доли антропофильных дерматомицетов начинает разворачиваться в Европе с середины второго десятилетия XXI в. [1, 6].

Принято выделять следующие клинические формы микоза кожи стоп [2, 3]:

- стертая – клиническая форма, характеризующаяся минимальным поражением: мелкие возникающие и исчезающие трещинки, сухость кожи, незначительное, по мнению пациента, шелушение (*рис. 1*);
- сквамозная – так называемая сухая форма, характерная для поражения, вызванного антропофильными дерматомицетами. Эта форма, как и предыдущая, длительно остается нераспознанной, зачастую не только пациентом, но и врачом. Шелушение при этой форме, как правило, мелкое, отрубевидное. При рубромикозе кожи подошв (а иногда и ладоней) особенно часто наблюдается «муковидное шелушение» (*рис. 2*), наиболее выраженное в кожных бороздах, а вся подошва представляется эритематозно-синюшной [7];

● ***Рисунок 2.*** Сквамозная форма микоза стоп: одностороннее поражение с пластинчатым шелушением
● ***Figure 2.*** Squamous foot mycosis: unilateral lesion with lamellar exfoliation



- сквамозно-гиперкератотическая – наблюдается, как правило, по краю подошв, в области пяток, под пальцами; эта форма характеризуется выраженными гиперкератотическими наслоениями, с глубокими трещинами (*рис. 3*). Причем данный тип поражения может наблюдаться как при «сухом» микозе, так и при острых экссудативных формах: в этих случаях формируются экссудативные коркочешуйки, и шелушение становится крупнопластинчатым. Таким образом, симптом крупнопластинчатого шелушения почти всегда характерен для островоспалительного экссудативного микоза и редко встречается при хронических формах [1, 7];
- интертригинозная – экссудативная форма микоза складок (*рис. 4*). На стопах это мелкие межпальцевые складки; здесь появляются мелкие пузырьки – везикулы, которые мацерируются, вскрываются, создавая эрозивную мокнущую поверхность, окруженную обрывками эпидермиса;
- классическая – форма, выделя-

● ***Рисунок 3.*** Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза подошв: очаговая (А) и диффузная (Б). Видны пластинчатые корко-чешуйки
● ***Figure 3.*** Squamous-hyperkeratotic sole mycosis: focal (A) and diffuse (B). Lamellar scaly crust are visible



● ***Рисунок 4.*** Микоз кожи тыла правой стопы с переходом на межпальцевую складку (интертригинозная форма), онихолитический онихомикоз
● ***Figure 4.*** Skin mycosis of the right foot dorslim with the transition to the interphalangeal fold (intertriginous form), oniolytic onychomycosis



емая многими авторами с целью подчеркнуть острый характер микоза; поражение представляет собой комбинацию интертригинозной и дисгидротической формы [1];

■ дисгидротическая – форма микоза, наиболее часто возникающая при поражении, вызванном *T. interdigitale*; характеризуется выраженным экссудативным компонентом (*рис. 5*). Характерны высыпания на коже по краю подошв, на боковых поверхностях пальцев стоп. По мере прогрессирования везикуляции появляются в центре продольного свода стопы, где постепенно, так же как при интертригинозной форме, развиваются мацерация и мокнутие [7].

Стертая и сквамозная формы микоза подошв считаются неосложненными, часто существуют длительно без лечения (как уже указывалось выше, не будучи распознанными) и, следовательно, являются источником двух видов осложнений: 1) возникновения островоспалительных везикулезных форм при обострениях микоза; 2) формирования онихомикоза [2].

Таким образом, онихомикоз – не что иное, как осложнение микоза кожи стоп. Иначе говоря, онихомикоз стоп практически не бывает без поражения кожи подошв или межпальцевых складок.

Дифференциальный диагноз каждой из клинических форм микозов необходимо проводить со следующими заболеваниями [8]:

■ стертая форма микоза – аутосомно-доминантный ихтиоз легкого течения (степень ксероза), точечный бактериальный кератолиз подошв, легкая степень функционального подошвенного гиперкератоза;

● ***Рисунок 5.*** Дисгидротическая форма микоза стоп, диффузное поражение
● ***Figure 5.*** Dyshidrotic form of foot mycosis, diffuse lesion



■ интертригинозная форма – анаэробный межпальцевой кератолиз (вызванный бактериальной инфекцией, в отдельных случаях играет роль *Pseudomonas aeruginosa*), дисгидроз стоп с преимущественной локализацией в межпальцевых складках, дисгидротическая или микробная экзема, летний буллезный эпидермолиз, акральная локализация высыпаний при простом и опоясывающем герпесе;

■ дисгидротическая форма – все виды острой экземы с локализацией везикулезных высыпаний в области подошв, пустулезный псориаз типа Barber, пустулезный бактерид Andrews, акральная локализация высыпаний при простом и опоясывающем герпесе, летний буллезный эпидермолиз, дисгидроз стоп – помфоликс;

■ сквамозная форма – псориаз без пустулизации с подошвенным расположением высыпаний, вульгарный ихтиоз, диффузные формы подошвенной кератодермии, подошвенные варианты eczema craquele, кератодермия Хакстхаузена, синдром и болезнь Рейно;

■ сквамозно-гиперкератотическая форма – средние по тяжести и тяжелые формы очаговых и диффузных кератодермий, многоформные кератозы (поликератоз Турена), функциональные подошвенные гиперкератозы (при длительном босохождении), мышьяковистый кератоз, дерматокониоз.

Тербинафин (класс аллиламинов) оказывает действие фунгистатическое in vivo и фунгицидное in vitro, которое обусловлено ингибированием грибковой эпоксидазы и биосинтеза эргостерола [1–3].

Тербинафин имеет выраженный тропизм к грибковым эпоксидазам. Эти ферменты не относятся к системе цитохрома Р-450, но дальнейшие метаболические превращения тербинафина идут в печени при участии как минимум 7 изоферментов цитохрома [9, 10]. Скваленовая эпоксидаза грибковых клеток значительно чувствительнее аналогичного фермента человека; этим достигается избирательная деятельность тербинафина: для гибели гриба достаточна концентрация тербинафина в 10 000 раз меньшая, чем для клетки человека [11].

Тербинафин имеет высокую эпидермо- и онихотропность. Эффективность тербинафина при комбинированной терапии дерматофитного онихомикоза – до 88%, поражений кожи без развития онихомикоза – до 98%. Частота возникновения побочных явлений обычно не превышает 5,5% [2, 12].

При пероральном приеме таблеток тербинафина хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте. На биодоступность препарата при системном применении не оказывают влияние кислотность желудочного сока, жирность пищи, насыщенность ее углеводами, пол и возраст пациента, одновременный прием других медикаментов.

Полупериод всасывания из ЖКТ составляет 48 минут. Связь с белками плазмы у тербинафина – не менее 90%.

Терапевтическая концентрация тербинафина в крови дозозависима и составляет после приема 250 мг 0,9 мкг/мл, после приема 500 мг – около 2 мкг/мл [3].

Препараты тербинафина используются клиницистами всего мира, и на сегодняшний день накоплен огромный опыт лечения микозов: пролечено уже не менее 50 млн человек в возрасте от 1 до 98 лет [3, 7]. Показано, что тербинафин является средством выбора в терапии микозов кожи и ее придатков, вызванных дерматомицетами родов *Trichophyton* и *Epidermophyton*, а липосомальный тербинафин в виде крема и спрея эффективен даже в отношении грибов рода *Malassezia* [13]. Созданы и с успехом применяются (пока в ветеринарии) наружные комбинированные препараты тербинафин и бетаметазон [14].

Считается, что препараты тербинафина удовлетворяют всем требованиям клиницистов и пациентов, предъявляемым к идеальному препарату для лечения микоза кожи и ее придатков [6, 15]:

- фунгицидная активность в отношении указанных выше родов дерматомицетов in vitro и при наружном применении;
- сочетание противогрибковых, антибактериальных и противовоспалительных свойств;
- быстрая абсорбция при пероральном приеме и высокая биодоступность, не зависящие от приема пищи и медикаментов;
- быстрое поступление в ткани, содержащие кератин и липиды;
- длительное сохранение эффективной концентрации в кератинизированных структурах (ногти, роговой слой эпидермиса подошв, ладоней, волосы);
- высокий уровень безопасности за счет различия чувствительности скваленовой эпоксидазы гриба и человека;
- минимальное влияние на печень ввиду слабой задействованности в метаболизме тербинафина системы цитохрома Р-450;
- низкая токсичность, доза, в 2–4 раза превышающая терапевтическую, хорошо переносится в течение длительного времени [13].

При наружном применении тербинафин оказывает выраженное фунгицидное действие, а также противовоспалительный эффект, сравнимый с клиническим эффектом 1%-ной мази гидрокортизона [16]. Есть также указание на наличие у наружных препаратов тербинафина определенной антибактериальной активности [17].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей применения наружных препаратов тербинафина в терапии микозов кожи подошв в зависимости от клинической формы поражения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая характеристика больных. Под нашим наблюдением находилось 99 больных, 59 женщин и 40 мужчин в возрасте от 52 до 95 лет. Характер поражения кожи был следующий:

1) стертая форма – 11 пациентов;
2) сквамозная с муковидным шелушением – 30 пациентов;
3) интертригинозная – 10 пациентов;
4) дисгидротическая – 22 пациента;
5) «классическая» – 17 пациентов;
6) сквамозно-гиперкератотическая – 9 пациентов.

Давность заболевания микозом стоп составила в среднем 17,1 года.

Клинический диагноз микоза кожи подошв был подтвержден обнаружением мицелия гриба у всех больных при помощи классического теста с 10% KOH: у всех 99 больных с очагом поражения был обнаружен мицелий дерматомицетов.

В 60 случаях был выполнен посев патологического материала на диагностическую среду Сабуро. Рост микромицетов получен в 39 случаях (65%): *T. rubrum* – 29, *T. interdigitale* – 6, *Scytalidium* – 2, *Scopulariopsis brevicaulis* – 2.

Методика лечения больных. Наружные препараты тербинафина назначали в соответствии с классическими правилами, принятыми в дерматологии в зависимости от выраженности воспалительных явлений или наличия подошвенного гиперкератоза:

- стертая форма микоза подошв – без предварительной подготовки назначался крем тербинафин 1%-ный 1 раз в день, 30 дней;
- сквамозная с муковидным шелушением – выполнялась предварительная подготовка в виде поверхностного пилинга с 25%-ной мочевиной в течение 7 дней, после чего назначался тербинафин 1%-ный 1 раз в день, 3 смазывания 1 раз в 20 дней;
- интертригинозная – назначался аэрозоль «гидрокортизон + окситетрациклин» 3 раза в день, 2 дня, после чего назначался спрей тербинафин 1 раз в день, 20 дней;

- дисгидротическая – назначался аэрозоль «гидрокортизон + окситетрациклин» 3 раза в день, 2 дня, одновременно с раствором борной кислоты, 5 дней, после чего назначался гель тербинафин 1 раз в день, максимально до исчезновения везикулезного компонента, до 15 дней, затем через день до 20 дней (долечивание);
- «классическая» – назначался аэрозоль «гидрокортизон + окситетрациклин» 3 раза в день, 2 дня, одновременно с раствором борной кислоты, 5 дней, после чего назначался гель тербинафин 1 раз в день, максимально до исчезновения везикулезного компонента, до 15 дней, затем через день до 20 дней (долечивание);
- сквамозно-гиперкератотическая – выполнялась предварительная подготовка в виде поверхностного пилинга с 25%-ной мочевиной в течение 7 дней, после чего назначался тербинафин 1 раз в день, 1 раз в 14 дней, максимально до 4 нанесений.

Экссудативные формы микоза стоп – интертригинозная, дисгидротическая, «классическая» – являются показанием к назначению системной терапии. Основу современного подхода к комбинированному лечению инфекций кожи составляет правило: наружный и системный препараты должны совпадать по химической группе, в идеале – по молекуле. Тербинафин назначали по непрерывной методике: по 1 таблетке (250 мг) 1 раз в день после еды, с рекомендацией приема препарата в одно и то же время дня.

Выбор продолжительности курса лечения системным антимикотиком зависит от выраженности воспалительных явлений либо степени выраженности гиперкератоза подошв.

Продолжительность системной терапии была следующей:

- стертая и сквамозная формы – системное лечение не проводилось;
- интертригинозная форма – комбинированная терапия 20 дней;
- дисгидротическая форма – комбинированная терапия 45 дней;
- «классическая» – комбинированная терапия 45 дней;
- сквамозно-гиперкератотическая форма – комбинированная терапия 60 дней.

Всего комбинированную терапию тербинафином (наружно + системно) получили 60 пациентов из 99 (60,6%). Из нежелательных явлений у 3 пациентов зарегистрирован жидкий стул в начале лечения, который в дальнейшем был купирован, и это не потребовало отмены препарата.

На 5–7-й день после завершения лечения всем пациентам проводились контрольные исследования на грибы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Разрешение сквамозных поражений кожи ладоней и подошв у больных, которым не проводилась отслойка рогового слоя, наблюдалось к концу второй – началу третьей недели комбинированной терапии. У больных, которым проводилась отслойка рогового слоя (пилинг), сквамозные поражения не возобновлялись.

Разрешение минимальных проявлений микоза при стертых и сквамозных формах (отсутствие шелушения и сухости кожи подошв, заживление мелких трещин) начиналось на 10–12-й день наружного лечения.

При интертригинозной экссудативной форме клинический эффект от комбинированного лечения имел место уже через несколько часов в виде уменьшения так называемых острейших явлений – везикуляции и мокнутия. После перевода пациентов на гель тербинафин у 6 из 10 пациентов (60%) имело место некоторое усиление экссудации, которое уменьшалось в течение 1–2 суток, и в дальнейшем пациенты отмечали существенное уменьшение зуда, который полностью исчезал к 14–17-му дню лечения.

Пациенты с дисгидротической формой микоза (20 человек) при переводе на гель тербинафин существенного усиления экссудации в течение первых двух суток не наблюдали, уменьшение экссудативных проявлений отмечено к 8-му дню лечения, а к 16-му дню у 10 пациентов (45,5%) имело место формирование сухих чешуйко-корок, сопровождавшихся болезненностью при ходьбе, что потребовало перевода на гель тербинафин.

В группе с «классической» формой микоза подошв течение патологического процесса в ходе терапии отличалось большей выраженностью воспалительных явлений. Перевод этих пациентов со спрея на гель тербинафин сопровождался некоторым усилением зуда и экссудативного компонента в межпальцевых складках и под пальцами. Усиления экссудации на своде подошв, как и в группе с дисгидротической формой, не отмечено. Через 2 недели после лечения гелем тербинафин все пациенты этой группы (17 человек) были переведены на крем тербинафин, и в конце курса терапии 8 пациентам (50%) дополнительно назначен крем декспантенола с целью скорейшей эпителизации трещин, которые имели место после купирования везикулезного процесса не только на своде подошв, но и в межпальцевых складках.

В группе сквамозно-гиперкератотических поражений (9 пациентов) одним из основных этапов лечения явилась отслойка рогового слоя подошв. Мы применяли наиболее щадящий вид пилинга с нанесением на подошвы и пяточные области кремов с 25%-ной мочевиной. Такой крем наносился на ночь под повязку в течение 5 дней; на 6-й день пациент выполнял гигиеническую мыльно-содовую ванночку для подошв и соскабливал отслоившийся эпидермис. Классические «отслойки» с использованием салициловой и молочной кислот не применялись.

Следует подчеркнуть, что уже к 3-му дню после завершения пилинга у всех пациентов этой группы отмечена начальная эпителизация трещин, а к 6-му дню практически все трещины эпителизировались. Перевод этих пациентов на крем тербинафин сопровождался значительным улучшением местного статуса: уменьшением сухости, прекращением образования трещин.

Всем пациентам этой группы после завершения противогрибковой терапии рекомендовано использовать кремы с 10–25%-ной мочевиной для ухода за кожей подошв.

В процессе лечения микозов стоп в хронической фазе (стертая, сквамозная и сквамозно-гиперкератотическая форма) ни у одного из пациентов не возникло нежелательных явлений. Некоторые усиления экссудации при интертригинозной форме микоза и отсутствие таковой при дисгидротической форме на своде стоп можно объяснить тем, что гель дольше задерживался в межпальцевых складках, увеличивалась его экспозиция, что и приводило к усилению экссудации вследствие массивной гибели гриба.

ВЫВОДЫ

Проблема микозов кожи подошв является чрезвычайно актуальной, в первую очередь для экономически развитых стран.

Развитие у пациента с микозом кожи стоп грибкового поражения ногтей следует рассматривать как осложненное течение микоза.

В результате проведенного исследования установлено, что препараты тербинафина эффективны и безопасны в комбинированной терапии микозов кожи стоп как при наружном, так и при системном применении.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Лечение микоза подошв следует проводить в строгом соответствии с клинической формой. При стертых формах микоза можно сразу, без подготовки, назначать противогрибковый препарат в виде крема. Сквамозная форма, как правило, требует предварительной подготовки в виде отслойки рогового слоя. Сквамозно-гиперкератотическая форма требует проведения нескольких сеансов отслоек рогового слоя, которые уже сами по себе способствуют эпителизации трещин. Пациентам с гиперкератотическими формами не нужно в дальнейшем, после завершения противогрибкового лечения, назначать эпителизирующие кремы с декспантенолом и т. п.

Экссудативные формы микозов подошв и межпальцевых складок зачастую требуют назначения щадящих, поверхностно действующих препаратов. Определенной альтернативой ему может служить схема кратковременного применения кортикостероид-содержащего аэрозоля с последующим переводом пациента на гелевую форму антимикотика. Такая схема особенно показана при микозе подошв с обильной везикуляцией.

После купирования воспалительного процесса таким пациентам необходимо назначать смягчающие и регенерирующие кремы, не допуская формирования плотных сухих корко-чешуек: они травмируют тонкий регенерирующий эпидермис и вызывают болезненность.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2 изд. М.: Издательство БИНОМ, 2008. 480 с. [Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections. A guide for physicians. 2nd Ed. M.: BINOM Publishing House, 2008. 480 p.] (In Russ).
2. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ЭликсКом, 2003. 332 с. [Rukavishnikova V.M. Sole mycosis. 2nd Ed., revised and updated. M.: ElixKom, 2003. 332 p.] (In Russ).
3. Richardson M.D., Warnock D.W. Fungal infection: Diagnosis and Management. 2nd edit. Blackwell Science Ltd., 1997. 249 p.
4. Principles and practice of clinical mycology. Ed. by C.C. Kibbler, D.W.R. MacKenzie, F.C. Odds. John Wiley & Sons, Chichester. New York – Toronto – Singapore, 1996. 276 p.
5. Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T., Southall M.D. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J. Invest. Dermatol.* 2008;128(2):336–344.
6. Shemer A., Gupta A.K., Kamshov A., Babaev M., Farhi R., Daniel C.R. 3rd, Foley K.A. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatologic Therapy*. 2017 Sep;30(5). doi: 10.1111/dth.12545.
7. Ferreirós M.P., García-Martínez F.J., Alonso-González J. Update on the treatment of superficial mycoses. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012; 103(9):778–783.
8. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы. Руководство для врачей. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2006. 184 с. [Raznatovsky K.I., Rodionov A.N., Kotrekhova L.P. Dermatomycosis. A guide for practitioners. SPb: SPbMAPO Publishing House, 2006. 184 p.] (In Russ).
9. Täuber A., Müller-Goymann C.C. Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte Trichophyton rubrum in an infected nail plate model. *Molecular Pharmaceutics*. 2014 Jul 7;11(7):1991-1996. doi: 10.1021/mp400711q.
10. Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivate terbinafine *in vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1987 Sep;31(9):1365-1368.
11. Kyle A.A., Dahl M.V. Topical therapy for fungal infections. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2004;5(6):443-451. Review.
12. Korting H.C., Tietz H.J., Brautigam M. et al. One week terbinafine 1 % cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study. *Medical Mycology*. 2001;39:335-340.
13. Иванова Н.Н., Частий Т.В. Липосомальный тербинафин с олеиновой кислотой для грибов *Malassezia spp. Успехи медицинской микологии*. 2017;17(17):39-41. [Ivanova N.N., Chastiy T.V. Liposomal terbinafine with oleic acid for fungi *Malassezia spp. Uspekhi Meditsinskoi Mikologii*. 2017; 17 (17): 39-41.] (In Russ).
14. Noli C., Sartori R., Cena T. Impact of a terbinafine – florfenicol – betamethasone acetate otic gel on the quality of life of dogs with acute otitis externa and their owners. *Veterinary Dermatology*. 2017 Aug; 28(4):386-390. doi: 10.1111/vde.12433.
15. Hay R. Lamisil: Evidence. New York, London, 2001. 120 p.
16. Saeheng S., Nosoongnoen W., Varothai S, Sathirakul K. In vitro-in vivo correlation study for the dermatopharmacokinetics of terbinafine hydrochloride topical cream. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 2013 Sep;39(9):1372-1377. doi: 10.3109/03639045.2012.718786.
17. Нолтинг С., Браутигам М. Клиническая значимость антимикробной активности тербинафина. *Проблемы медицинской микологии*. 2005;7(2):17-20. [Nolting S., Brautigam M. Clinical significance of the antimicrobial activity of terbinafine. *Problemi Meditsinskoi Mikologii*. 2005; 7 (2): 17-20.] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-152-154

Эффект экстракта красного клевера

НА СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ

В.Е. БАЛАН, А.С. ЖУРАВЕЛЬ, Е.В. ТИХОМИРОВА, В.А. АНАНЬЕВ, И.Д. РИЖИНАШВИЛИ
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»: 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22 А

Информация об авторах:

Балан Вера Ефимовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», президент Российской ассоциации «Менопауза»; тел.: +7 (905) 736-08-00; e-mail: balanmed@gmail.com
Журавель Анастасия Сергеевна – к.м.н., врач гинеколог-эндокринолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; тел.: +7 (495) 625-08-52
Тихомирова Елена Владиславовна – к.м.н., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; +7 (495) 625-08-52
Ананьев Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; +7 (495) 625-08-52
Рижинашвили Илья Давидович – к.м.н., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; +7 (495) 625-08-52

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты изучения влияния экстракта красного клевера (Феминал®) на скорость распространения пульсовой волны у женщин с климактерическим синдромом в пери- и постменопаузе. Полученные результаты позволяют заключить, что терапия экстрактом красного клевера эффективна для лечения КС средней степени тяжести, оказывает достоверное влияние на скорость пульсовой волны.

Ключевые слова: *климактерий, климактерический синдром, экстракт красного клевера, скорость распространения пульсовой волны*

Для цитирования: Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Ананьев В.А., Рижинашвили И.Д. Эффект экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии. *Медицинский совет.* 2018; 21: 152-154. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-152-154.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of red clover extract

ON THE RATE OF PULSE WAVE PROPAGATION IN WOMEN IN MENOPAUSE

Vera E. BALAN, Anastasia S. ZHURAVEL, Elena V. TIKHOMIROVA, Vladimir A. ANANIEV, Ilya D. RIZHINASHVILI
State budgetary institution of health care of the Moscow region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»: 101000, Moscow, Pokrovka Street, 22 A

Author credentials:

Balan Vera Efimovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the State Budgeted Institution of Healthcare of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology», Doctor of the highest qualification category in specialty, Obstetrics and Gynecology, President of the Russian Association «Menopause»; tel: +7 (905) 736-08-00; e-mail: balanmed@gmail.com
Zhuravel Anastasia Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Gynecologist and Endocrinologist of the State Budgeted Institution of Healthcare of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»; tel: +7 (495) 625-08-52
Tikhomirova Elena Vladislavovna – Candidate of Medical Sciences, doctor of the highest qualification category on specialty «obstetrics and gynecology», researcher of the State budgetary institution of public health of the Moscow region «Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology»; +7 (495) 625-08-52
Ananyev Vladimir Alekseevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher of the State Budget Institution of Public Health of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»; +7 (495) 625-08-52
Rizhinashvili Ilya Davidovich – Candidate of Medical Sciences, doctor of the highest qualification category on specialty «obstetrics and gynecology», senior researcher of the State budgetary institution of public health of the Moscow region «Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology»; +7 (495) 625-08-52

ABSTRACT

The article presents the results of studying the effect of red clover extract (Feminal®) pulse wave velocity in women with menopausal syndrome peri- and postmenopause. The results obtained allow us to conclude that therapy with red clover extract is effective for treating moderately severe COP, and has a significant effect on the speed of the pulse wave.

Keywords: *menopause, menopausal syndrome, red clover extract, pulse wave velocity*

For citing: Balan V.E., Zhuravel A.S., Tikhomirova E.V., Ananiev V.A., Rizhinashvili I.D. Effect of red clover extract on the rate of pulse wave propagation in women in menopause. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 152-154. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-152-154.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Основным маркером наступления менопаузы являются вазомоторные симптомы (ВМС), ведущие к снижению качества жизни, эмоциональной лабильности, ухудшению состояния здоровья и повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Вазомоторные симптомы сохраняются в среднем в течение 7,5 лет [2] и ассоциированы с рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных расстройств [2–4].

У женщин сердечно-сосудистая система находится под защитой эстрогенов благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, а также клеток миокарда. Эстрогены могут оказывать на сердечно-сосудистую систему как локальные, так и системные эффекты. Модуляция функций ряда клеток сосудистой стенки и миокарда осуществляется посредством геномных и негеномных эффектов через рецепторы эстрогена.

В эндотелиальных, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах присутствуют α- и β-эстрогеновые рецепторы [5]. Одним из важнейших показателей состояния сердечно-сосудистой системы является жесткость сосудистой стенки – интегральный показатель риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и биологического возраста, определяющийся по показателю скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Важность показателя связана с двумя важнейшими патофизиологическими процессами в сосудистой стенке – *атеросклерозом и артериосклерозом*. Нарастание жесткости крупных артериальных стволов рассматривается как один из маркеров сосудистого старения и биологического возраста.

Развитие ВМС является одним из основных показаний к проведению традиционной гормональной терапии с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Однако существуют противопоказания и ограничения к применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) из-за риска развития у части больных патологии эндометрия, молочных желез, неблагоприятного влияния на тромбогенный потенциал крови. В связи с этим растет интерес к альтернативным методам коррекции климактерического синдрома, к которым относятся прежде всего фитопрепараты.

По данным Â. Luís и соавт., частота применения фитопрепаратов в Европе составляет более 60% [6]. При развитии ВМС и противопоказаниях к МГТ (или отказа пациенток от МГТ из-за ложных страхов) часто применяются растительные препараты, относящиеся к группе фитоэстрогенов.

Фитоэстрогены – растительные вещества, которые можно разделить на три основные категории: изофлавоны, лигнаны и куместаны. Фитоэстрогены встречаются во многих растениях (бобовые, соя, красный клевер) [1, 9, 10]. Изофлавоны экстракта красного клевера обладают слабой эстрогенной активностью, функционально близки к 17β-эстрадиолу, что позволяет им связываться с эстрогенными рецепторами, но в 100–1000 раз слабее. Подобные свойства фитоэстрогенов предполагают иную степень их воздействия на органы-мишени по сравнению с эстрогенами. Экстракт красного клевера содержит четыре вида изофлавонов: биоканин А, формононетин, генистеин и дейдзеин. Эффективность всех четырех субстанций выше в отношении рецепторов эстрогена-β (РЭ-β), чем в отношении рецепторов эстрогена-α (РЭ-α). Это может лежать в основе тканеспецифичности экстрактов красного клевера [4]. Возможно, изофлавоны, помимо слабой эстрогенной активности, обладают иными свойствами, активно изучаемыми в настоящее время [4, 5].

В настоящее время изофлавоны эстракта красного клевера расцениваются как один из самых лучших источников фитоэстрогенов по сравнению с другими растениями. Более того, предполагается, что изофлавоны, содержащиеся в экстрактах красного клевера, обладают большим потенциалом эстрогенного действия за счет трансформации в более активные вещества при абсорбции в кишечнике. Исследование приема изофлавонов красного клевера в сравнении с плацебо показало, что изофлавоны снижают симптомы менопаузы у женщин и оказывают положительное влияние на их гормональный статус. Дефицит эстрогенов после наступления менопаузы сопровождается изменениями метаболизма липопротеидов и повышением уровня холестерина в плазме крови, что является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Таким образом, оценка влияния негормонального растительного экстракта красного клевера на важнейшие показатели функции сердечно-сосудистой системы является чрезвычайно важной и поможет изучить новые аспекты профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в климактерии.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния препарата экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 80 женщин в пери- и ранней постменопаузе (длительность менопаузы составила 3,02 ± 1,4 лет, а средний возраст – 51,3 ± 5,8 лет), страдающих симптомами климактерического синдрома средней степени тяжести. Женщины дали согласие на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Все пациентки методом случайной выборки были поделены на две группы.

I группу составили 40 женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести, в возрасте от 45 до 65 лет, длительностью постменопаузы 3,79 ± 1,68 года, получающие экстракт красного клевера в дозе 40 мг 1 раз в сутки (Феминал®, по 1 капсуле 1 раз в сутки) в течение 12 месяцев.

Во II группу (группа контроля) вошли 40 женщин с климактерическим синдромом средней тяжести, в возрасте от 45 до 65 лет, средней продолжительностью постменопаузы 4,2 ± 1,52 года, отказавшиеся от приема любых препаратов.

Комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток включало, помимо оценки симптомов климактерического синдрома, биохимического и липидного профиля, определение скорости распространения пульсовой волны, центрального АД, индекса аугментации прибором SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) с использованием метода аппланационной тонометрии до и через 12 месяцев приема препарата.

Критерии включения в исследование

Женщины в возрасте 45–65 лет в пери- и постменопаузе с климактерическим синдромом средней степени тяжести, не получавшие до включения в исследование адекватной гормональной или альтернативной менопаузальной терапии в течение трех месяцев.

Методы оценки исследования

Оценка тяжести климактерического синдрома проводилась на основе модифицированного менопаузального индекса (ММИ), что позволило выделить группу женщин со средней степенью тяжести климактерического синдрома для включения в исследование.

Также на первом и последнем визитах проводилось измерение СРПВ у пациенток, получавших терапию экстрактом красного клевера в течение 12 месяцев и в группе контроля. Измерение жесткости артериальной стенки проведено с помощью прибора SphygmoCor. Пульсовые волны регистрировались последовательно высокочастотным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и с коротким промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ и возникновением пульсации.

Результаты

В результате исследования выявлено достоверное ($p<0,05$) уменьшение частоты и выраженности всех симптомов климактерического синдрома у пациенток, принимавших экстракт красного клевера в дозе 40 мг в сутки, в сравнении с группой контроля.

Динамика ММИ при приеме активного препарата показала достоверное снижение значений ММИ через 12 месяцев приема экстракта красного клевера. В группе контроля наблюдалось повышение значений ММИ через 12 месяцев терапии, расцененное как отрицательная динамика симптомов климактерического синдрома, требующая назначения активного препарата.

Скорость пульсовой волны была измерена у 80 женщин, включенных в исследование. Средняя скорость пульсовой волны в общей группе составила 11,86 ± 2,07 м/с.

Достоверное снижение средних значений СРПВ ($p<0,05$) было отмечено в группе пациенток, получавших экстракт красного клевера (Феминал®) на 2 м/с (9,8%). В группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению показателя на 0,7 м/с (7,4%) от исходного значения, что, вероятнее всего, обусловлено влиянием иных факторов, таких как возраст, нарушение углеводного обмена, нескорректированная артериальная гипертензия. В целом уменьшение СРПВ под влиянием терапии выявлено у 76,3% больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование препарата на основе экстракта красного клевера (Феминал®, Хорватия) для лечения климактерического синдрома средней степени тяжести является эффективным.

Нами установлено достоверное снижение уровня сосудистой жесткости ($p<0,05$) на 9,8% за период применения экстракта красного клевера в течение 12 месяцев. В группе сравнения отмечена тенденция к повышению СРПВ через 12 месяцев наблюдения ($p = 0,57$), что, вероятнее всего, обусловлено влиянием иных факторов: возраст, нарушение углеводного обмена, гликемия натощак, некоррегируемая артериальная гипертензия. Таким образом, снижение СРПВ произошло у всех больных, получающих терапию экстрактом красного клевера.

Полученные результаты исследования позволяют заключить, что терапия экстрактом красного клевера эффективна для лечения КС средней степени тяжести. Положительное влияние препарата экстракта красного клевера на СРПВ может рассматриваться как важный компонент профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии.

В литературе появились и другие данные о положительном влиянии экстракта красного клевера на состояние сердечно-сосудистой системы. Метаанализ 12 РКИ показал, что прием препаратов красного клевера женщинами в пери- и постменопаузе приводит к значительному снижению уровней общего холестерина, ЛПНП и ТГ вместе со значительным увеличением ЛПВП.

Таким образом, помимо уменьшения интенсивности и частоты, экстракт красного клевера обладает положительным влиянием на ряд показателей состояния сердечно-сосудистой системы, липидов крови.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nelson H.D. Menopause. *Lancet.* 2008;371:760-770.
2. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Powell L.H., Matthews K.A. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause.* 2011;18:352-358.
3. Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A., et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:524-534.
4. Maki P.M. Verbal memory and menopause. *Maturitas.* 2015;82: 288-290.
5. Thurston R.C., Kuller L.H., Edmundowicz D., Matthews K.A. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause.* 2010;17:256-261.
6. Luisa A., Dominguesa F. and Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric.* 2018; 21(5): 446-453.
7. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома. *Акушерство и гинекология.* 2011;7-1:101-108. [Prilepskaya V.N., Ledina A.V. Bioactive components of plants and treatment of climacteric syndrome. *[Akusherstvo i ginekologiya] Obstetrics and gynecology.* 2011;7-1:101-108.] (In Russ).
8. Ligiins J., Bluck L.J.C., Runswick S., Atkinson C., Coward W.A., Bingham S.A. Daidzein and genistein content of fruits and nuts. *J. Nutr. Biochem.* 2000;11: 326-331.
9. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric.* 2011;14:535-536.
10. Сметник В.П. Медицина климактерия. 2006: 50-67. [Smetnik V.P. Medicine of menopause. 2006: 50-67.] (In Russ).
11. Thurston R.C., Kuller L.H., Edmundowicz D., Matthews K.A. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause.* 2010;17:256-261.
12. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomedicine.* 2015;5:498–511.
13. Gartoulla P., Han M.M. Red clover extract for alleviating hot flushes in postmenopausal women: a meta-analysis. *Maturitas.* 2014;79:58–64.
14. Журавель А.С. Влияние менопаузальной гормональной и альтернативной терапии на жесткость сосудистой стенки. Дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук. 2017. [Juravel A.S. Influence of menopausal hormonal and alternative therapy on vascular rigidity. Candidate of Medical Sciences degree. 2017.] (In Russ).

Феминал®

ИЗОФЛАВОНЫ ЭКСТРАКТА КРАСНОГО КЛЕВЕРА В КАПСУЛАХ





КРАСНЫЙ КЛЕВЕР – ПРИРОДНЫЙ ИСТОЧНИК СРАЗУ ЧЕТЫРЕХ ИЗОФЛАВОНОВ, С НАИБОЛЬШЕЙ ИХ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ[1]:

- БИОКАНИН А (BIOCHANIN A)
- ФОРМОНОНЕТИН (FORMONONETIN)
- ДАЙДЗЕИН (DAIDZEIN)
- ГЕНИСТЕЙН (GENISTEIN)



- **Удобен в применении – одна капсула в день[1]**
- **Можно применять длительно[1]**

Свидетельство о государственной регистрации
№KZ.16.01.78.003.E.002673.11.14 от 21.11.2014 г.

1. Инструкция по применению капсул Феминал®

FMN_G_2_2017 На правах рекламы

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-156-161

Оптимизация реабилитационных мероприятий после артифициального аборта

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ

Е.А. ВОРОШИЛОВА
Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом», женская консультация №1: 350000, г. Краснодар, ул. Гимназическая, д. 93

Информация об авторе

Ворошилова Елена Александровна – врач акушер-гинеколог высшей категории, Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом», женская консультация №1, Краснодар, Россия; тел.: 262-28-18; e-mail: voroshilova.elena1962@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся результаты сравнительного рандомизированного исследования, целью которого являлась оценка эффективности применения аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит, ООО «Сэлвим», Россия) в комплексной терапии пациенток, перенесших артифициальный аборт. Включенные в исследование 48 женщин были разделены на две группы: у 24 пациенток основной группы в составе стандартного курса реабилитации применялся аминодигидрофталазиндион натрия, в группе сравнения (24 женщины) проводился стандартный курс реабилитации. В проведенном исследовании у всех пациенток (100%) основной группы, получавших в комплексной терапии аминодигидрофталазиндион натрия, отмечено купирование клинических симптомов заболеваний и отмечается положительная динамика при ультразвуковом исследовании. В контрольной группе полный клинический эффект от лечения отмечен лишь у 10 пациенток (52,6%). У 9 женщин (47,4%) потребовался повторный курс терапии. При УЗИ у 12 пациенток (63,2%) отмечены изменения, характерные для эндометрита.

Ключевые слова: *аборт, артифициальный аборт, аминодигидрофталазиндион натрия, репродуктивное здоровье, материнская смертность*

Для цитирования: Ворошилова Е.А. Оптимизация реабилитационных мероприятий после артифициального аборта в результате применения в комплексной терапии аминодигидрофталазиндиона натрия. *Медицинский совет.* 2018; 21: 156-161. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-156-161.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of rehabilitation measures after artificial abortion

AS THE RESULT OF IMMUNOMODULATOR AMINODIHYDROPHTHALASINDIONE SODIUM APPLY IN COMPREHENSIVE THERAPY

Elena A. VOROSHILOVA
Municipal Budgetary Healthcare Institution «Maternity Hospital» Krasnodar, Women's Health Clinic No. 1: 93 Gymnazicheskaya Str., Krasnodar, 350000

Author credentials:

Voroshilova Elena Alexandrovna, an obstetrician-gynecologist of superior expert category, Municipal Budgetary Healthcare Institution «Maternity Hospital» Krasnodar, Women's Health Clinic No. 1, Krasnodar, Russia; Tel.: 262-28-18; e-mail: voroshilova.elena1962@gmail.com

ABSTRACT

The article presents the results of a comparative randomized study, the purpose of which was to evaluate the effectiveness of the use of aminodihydrophthalasindione sodium (Galavit, LLC SELVIM, Russia) in the treatment of patients undergoing an abortion. Included in the study, 48 women were divided into two groups, 24 patients of the main group in addition to the standard rehabilitation were treated with aminodihydrophthalasindione sodium in the comparison group – 24 patients underwent only standard rehabilitation. In this study, all patients (100%) of the main group who were treated with aminodihydrophthalasindione sodium in addition to the standard therapy marked reduction of the clinical symptoms of the disease and positive dynamics was observed at ultrasound. In the control group, the full clinical effect of treatment was observed only in 10 patients (52.6%). 9 women (47,4%) required repeated therapy. Ultrasound studies in 12 patients (63.2%) showed changes equivalent to endometritis.

Keywords: *abortion, artificial abortion, aminodihydrophthalasindione sodium, reproductive health, maternal mortality*

For citing: Voroshilova E.A. Optimization of rehabilitation measures after artificial abortion as the result of immunomodulator aminodihydrophthalasindione sodium apply in comprehensive therapy. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 156-161. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-156-161.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рождение желанного ребенка – это самое большое счастье в жизни женщины. Но сохраняется и пролонгируется далеко не каждая беременность. Материальные проблемы, отсутствие поддержки со стороны родных, неустроенная личная жизнь – все это может заставить женщину задуматься об аборте.

Ежегодно в мире производится примерно 40–50 млн. абортов [1]. По данным ВОЗ, около 13% всех случаев материнской смертности, а это около 70 тыс. женщин, связаны с осложнениями после аборта [1]. В России аборт до сих пор остается основным методом регулирования рождаемости. Так, только в 2013 году в стране было произведено 881 337 абортов (*рис. 1*). Минздрав РФ зафиксировал снижение числа абортов в России в 2017 году на 8,8% по сравнению с 2016 годом, что следует из статистики, опубликованной на сайте ведомства. Из данных следует, что общее число абортов в 2017 году составило 627,1 тыс. При этом среди тех, кто забеременел впервые, зафиксировано 45,8 тыс. абортов – 7,3% от общего числа (*рис. 2*). И это только официальные данные. Частные клиники, занимающиеся искусственным прерыванием беременности, зачастую не ведут никакой статистики. Проблема аборта возникает еще в подростковом возрасте и заканчивается лишь с завершением у женщины фертильного периода. Каждый десятый аборт производится у лиц в возрасте до 19 лет. Зачастую женщина решается на аборт вовсе не потому, что она в принципе не хочет иметь детей, а потому, что в настоящий момент беременность в ее планы не входит. Так, 80% женщин, сделавших аборт, в будущем планируют иметь ребенка. Однако осложнения, которые могут появиться как во время проведения аборта, так и в более отдаленном периоде, часто ставят крест на последующей беременности.

Прерывание беременности является серьезной психологической и физической травмой, гормональным стрессом для организма и всегда представляет риск серьезных осложнений, в том числе нарушением менструальной и репродуктивной функций. Давно доказано, что искусственное прерывание беременности обуславливает серьезные нарушения репродуктивного здоровья женщин и наносит существенный экономический ущерб [2].

Чрезвычайно важным является сведение к минимуму риска возможных осложнений медицинских абортов. Такие обстоятельства заставляют искать пути альтернативного улучшения технологий прерывания беременности и способы профилактики возможных осложнений [3, 4].

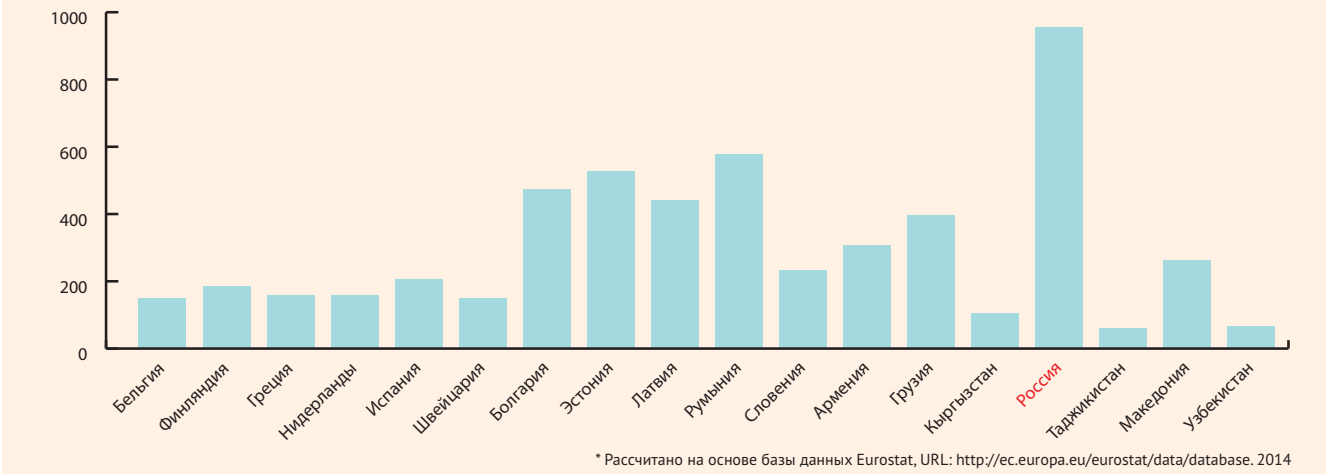
Доказано, что дети, рожденные от матерей с искусственным абортом в анамнезе, чаще рождаются в состоянии асфиксии, с нарушением мозгового кровообращения и другими заболеваниями, что приводит к повышению детской заболеваемости и смертности [5]. Особенно велика частота осложнений (59,4%) после прерывания первой беременности у молодых женщин [6]. Экономический эффект от абортов и возникших после него осложнений составляет в среднем около 6 млрд руб. и не имеет тенденции к снижению [8]. Даже при внешнем, казалось бы благополучном, течении послеабортного периода аборт влечет за собой ряд неблагоприятных последствий.

Осложнения после аборта подразделяются:

- на ранние (непосредственно во время операции – кровотечение, перфорация стенки матки);
- отсроченные (в течение месяца после операции – гематометра, эндометрит, остатки плодного яйца, воспалительные заболевания матки и придатков или обострение хронического воспалительного процесса, нарушение менструальной функции);
- отдаленные (рубцовые изменения внутри зева и шеечного канала, повреждение и дегенерация эндометрия, образование синехий в матке, нарушение проходимости маточных труб, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, психогенные расстройства) [4].

Известно, что репродуктивная функция является достоверным критерием социального и биологического здоровья общества. При обследовании больных с бес-

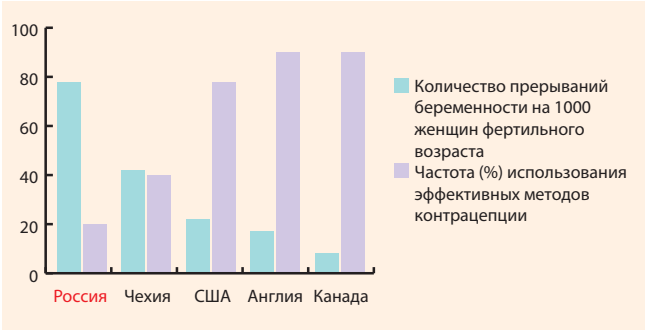
Рисунок 1. Количество искусственных прерываний беременности на 1000 живорождений*
Figure 1. Number of induced terminations of pregnancy per 1000 live births*



* Рассчитано на основе базы данных Eurostat, URL: http://ec.europa.eu/eurostat/data/database. 2014

● ***Рисунок 2.*** Соотношение между частотой использования эффективных методов контрацепции и частотой прерывания беременности [2]

● ***Figure 2.*** The relationship between the frequency of use of effective contraceptive methods and the incidence of terminations of pregnancy [2]



плодием неясного генеза в 15% случаев при сборе анамнеза обнаруживается беременность, которая закончилась абортом. С каждым последующим прерыванием риск невынашивания беременности существенно повышается.

Из воспалительных заболеваний органов малого таза наиболее часто встречающееся осложнение аборта – это хронический эндометрит, который приводит к нарушению менструальной и репродуктивной функции, бесплодию, неудачным попыткам ЭКО, невынашиванию беременности и осложнению течения беременности и родов [9]. Частота хронического эндометрита у женщин при привычном невынашивании беременности составляет от 33 до 70%, а при бесплодии доходит до 65% [10].

Хронический эндометрит – клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки. Клинически бессимптомный воспалительный процесс в эндометрии представляет собой наличие ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенцию условно-патогенной флоры и вирусов.

В условиях постоянного присутствия повреждающих агентов в тканях не происходит завершение заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевой гомеостаз и формируется целых каскад вторичных повреждений [11].

Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани.

Как известно, локальные факторы защиты в цервикальном канале способствуют поддержанию стерильности в полости матки, где аналогичную функцию выполняет эндометрий, препятствующий проникновению микроорганизмов благодаря периодическому отторжению его функционального слоя. Однако при хроническом эндометрите воспалительные изменения наблюдаются в базальном слое эндометрия [11]. Таким образом, персистирующие повреждения эндометрия, приводящие к нарушению его нормальной циклической трансформации и рецептивности, создают условия для развития бесплодия и невынашивания.

Хронический эндометрит – клинико-анатомическое понятие, которое в современных условиях характеризуется:

- изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры;
- увеличением резистентности условно-патогенной флоры к фармакотерапии;
- изменением клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения;
- несоответствием клинических проявлений и структурных изменений в эндометрии;
- длительными сроками терапии и достаточно высокой стоимостью лечения.

На фоне хронического эндометрита наблюдается ослабление экспрессии эстрогеновых, и особенно прогестероновых, рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках. Как следствие, отмечается неполноценность циклических превращений даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестеронов [11].

Таким образом, инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта могут приводить к нарушению фертильности, к патологическому течению беременности и к дефектам локального иммунитета женщин.

Исследования последних лет выявили существенные изменения параметров иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом в виде клеточных и гуморальных противовоспалительных реакций, лимфоцитарной инфильтрации эндометрия, локального увеличения Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, IgM, IgA, IgG [12]. В ряде случаев иммунологические изменения в эндометрии (лимфоцитарная инфильтрация, повышенное содержание плазматических клеток и иммуноглобулинов, изменения соотношения цитокинов Th 1 и Th 2 типов и др.) могут быть самостоятельной причиной бесплодия и невынашивания беременности [10, 13].

В связи с этим приобретает актуальность вопрос иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных процессах репродуктивного тракта путем использования иммунотропных препаратов направленного действия, отличающихся способностью модулировать клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета.

Аминодигидрофталазиндион натрия (препарат Галавит® компании «Сэлвим») является инновационным иммуномодулятором с доказанным противовоспалительным действием. В клинической практике используется с 1997 г. Клинический эффект иммуномодулятора связан с избирательным восстановлением функции иммунной системы. Галавит® является производным фталгидразида, который химически инертен, не подвергается метаболизму в организме, обладает высокой биодоступностью, сочетается с любыми лекарственными веществами, не вызывает аллергических реакций, не кумулируется в организме, не оказывает токсического влияния на органы и ткани.

У препарата Галавит® отмечается комбинированный механизм действия:

- иммуномодулирующий,
- противовоспалительный,
- антиоксидантный,
- регенеративный.

Данные характеристики делают его особенно востребованным при проведении реабилитационных мероприятий после артифициального аборта.

Также Галавит® эффективен в комплексном лечении вирусных, бактериальных инфекций и инфекций, передаваемых половым путем.

В терапию осложнений после артифициального аборта, кроме антибактериальной терапии, включают также препараты, осуществляющие гормональную коррекцию. Возникновение дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы вследствие аборта можно объяснить, сравнив прерывание беременности с «гормональным ударом», который иногда приводит к катастрофическим разрушениям эндокринной системы. Гормональная терапия с целью восстановления эндометрия и его секреторной функции после аборта – обязательный компонент реабилитации [15].

При проведении антибактериальной терапии крайне важно назначение препаратов широкого спектра действия, противовирусных препаратов, метронидазола. Поступление лекарственных препаратов в очаг воспаления у пациенток с хроническими заболеваниями эндометрия, как правило, снижено в связи с гемодинамическими нарушениями в тканях матки в виде хронического венозного стаза. В связи с этим терапия хронических эндометритов длительна и эффективность ее зависит от давности заболевания. Именно поэтому целесообразно назначение препарата Галавит®.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность препарата Галавит® в комплексной терапии пациенток, перенесших артифициальный аборт.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 48 женщин репродуктивного возраста после артифициального аборта (средний возраст 26,4 ± 2,5 года).

Методом произвольной выборки пациентки были разделены на две группы по 24 человека.

Первую (основную) группу составили 24 женщины, которым одновременно с антибиотиками (Офлоксацин 400 мг два раза в день в сочетании с метронидазолом 500 мг три раза в день, 14 дней) и нестероидной противовоспалительной терапией (Кетонал 100 мг два раза в день, 10 дней) был назначен курсом препарат Галавит® в виде ректальных суппозиториев 100 мг №20 по следующей схеме: один суппозиторий ежедневно в течение 5 дней, затем по одному суппозиторию через день (10 суппозиториев).

Вторую (контрольную, группу сравнения) группу составили 24 пациентки, которые получали только антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Обе группы получали также комбинированные оральные контрацептивы для адекватной гормональной реабилитации в течение шести месяцев.

Оценку эффективности комплексной терапии осуществляли через два месяца после окончания лечения с учетом динамики жалоб, клинических проявлений и данных ультразвукового исследования.

Трансвагинальное эхографическое сканирование эндометрия проводили в I и II фазах менструального цикла на аппарате «Aloka SSD-2000» с использованием датчика с частотой 7,5 мГц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение комплексной терапии способствовало купированию клинических симптомов заболевания у всех пациенток. Побочных реакций и осложнений, связанных с использованием лекарственных препаратов, в процессе исследования зарегистрировано не было.

Спустя два месяца после окончания лечения контрольное обследование прошли в первой группе 20 человек (83,3%), во второй группе – 19 человек (79,2%). В первой группе ни одна из пациенток не предъявляла жалоб на боли внизу живота, общую слабость и т. д. Объем менструальной кровопотери не увеличился, появилась явная тенденция к его уменьшению. При контрольном ультразвуковом исследовании у двух женщин в первой группе (10,0%) были выявлены единичные гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, у остальных 18 (90,0%) эхографическая картина эндометрия соответствовала параметрам нормы: правильная дифференцировка слоев эндометрия в динамике менструального цикла, нормализация эхогенности зоны соприкосновения эндометрия и базального слоя (*рис. 3*).

У пациенток второй группы лечебный эффект был выражен в меньшей степени. У 9 женщин (47,4%) были жалобы на болевой синдром, дисменорею, меноррагию, что потребовало проведения повторного курса антибактериального и противовоспалительного лечения. При динамическом ультразвуковом исследовании у 12 пациенток (63,2%) были отмечены неоднородность эхоструктуры эндометрия и гиперэхогенные включения в базальном слое (*рис. 4–6*).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последнее время роль реабилитации в практической медицине становится все более и более значимой. Реабилитация женщин, особенно первобеременных, перенесших искусственный аборт, является очень важной медицинской задачей.

Реабилитация – это комплекс медицинских, психологических, социальных мероприятий, направленных на наиболее полное восстановление здоровья, нарушенных функций, психологического статуса и работоспособности.

Рисунок 3. Эндометрит, 20-й день менструального цикла
Figure 3. Endometritis, the 20th day of menstrual cycle



Рисунок 4. Эндометрит, небольшое количество жидкостного содержимого в полости матки, ТВ-сканирование
Figure 4. Endometritis, a small amount of fluid in the uterus, TV scan



К основным принципам реабилитации относятся:
- раннее начало проведения;
- комплексность;
- этапность;
- непрерывность и последовательность;
- индивидуальная программа;
- контроль за эффективностью [14].

Постабортная реабилитация подразумевает проведение комплекса мероприятий, направленных на восстановление репродуктивного здоровья.

Антибактериальные препараты являются главным компонентом в комплексной терапии. Их рациональное и обоснованное применение в большинстве случаев определяет эффективность проводимого лечения и благоприятный исход [14]. Практически все микроорганизмы, которые присутствуют во влагалище (за исключением лакто-, бифидобактерий), могут вызывать воспалительный процесс [14].

Рутинное назначение антибиотиков в реабилитационном периоде снижает риск возникновения инфекционных осложнений после прерывания беременности [15].

Препарат Галавит® обладает комплексным иммуномодулирующим, противовоспалительным, регенерирующим, антиоксидантным действием. Он оказывает выраженное воздействие на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета, синтез цитокинов, антител, эндогенного интерферона, что приводит к повышению резистентности организма, улучшению репаративных процессов в тканях.

Именно эти терапевтические эффекты и обуславливают целесообразность применения препарата Галавит® в реабилитационной терапии после артифициального аборта.

В проведенном исследовании у всех пациенток (100%) первой (основной) группы, получавших в комплексной терапии препарат Галавит®, отмечено купирование клинических симптомов заболеваний и отмечается положительная динамика при ультразвуковом исследовании.

В контрольной группе полный клинический эффект от лечения отмечен лишь у 10 пациенток (52,6%). У 9 женщин (47,4%) потребовался повторный курс терапии. При УЗИ у 12 пациенток (63,2%) отмечены изменения, характерные для эндометрита (*рис. 5, 6*).

Рисунок 5. Эндометрит, отсутствие линии смыкания листков эндометрия
Figure 5. Endometritis, absence of closure line of endometrial layers



Рисунок 6. Эндометрит, расширение полости матки за счет жидкостного содержимого, конец II фазы менструального цикла
Figure 6. Endometritis, expansion of the uterine cavity due to accumulation of fluid, end of the second phase of menstrual cycle



Таким образом, включение препарата Галавит® в комплекс реабилитационных мероприятий у пациенток после артифициального аборта значительно улучшает результаты лечения.

Купирование клинических проявлений у всех пациенток основной группы, применявших Галавит®, сопровождалось восстановлением структуры эндометрия (по данным ультразвукового исследования).

ВЫВОДЫ

1. Использование препарата Галавит® при проведении курса реабилитации у пациенток, перенесших артифициальный аборт, повышает эффективность в лечении воспалительных процессов в эндометрии.
2. Включение препарата Галавит® в схему комплексных мероприятий после прерывания беременности способствует быстрейшей регенерации морфофункционального состояния эндометрия, нормализации функциональной активности иммунной системы.
3. Препарат Галавит®, благодаря комплексному воздействию, повышает эффективность проводимого лечения, что способствует сокращению сроков восстановления после артифициального аборта, что является особенно актуальным в свете новой стратегии правительства России по внедрению мер цивилизованной профилактики абортов – применение медикаментозных методов и реабилитации женщин после перенесенной процедуры прерывания беременности [16].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. ВОЗ. Женева, 2003: 3-4. [Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. WHO. Geneva, 2003: 3-4.] (In Russ).
2. Мельников В.В. Аборт как медико-социальная проблема. Материалы X Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке», 2009, 11(4): 188. [Melnikov V.V. Abortion as a medical and social problem. *Materialy* X *Mezhdunarodnogo Kongressa «Zdorovye i Obrazovanie v XXI Veke»*, 2009, 11 (4): 188.] (In Russ).
3. Квашенко В.П., Айкашев С.А. К вопросу о сохранении репродуктивного здоровья при прерывании нежелательной и непланированной беременности. Здоровье женщины, 2010, 4: 23-24. [Kvashenko V.P., Aykashev S.A. Revisiting the prevention of reproductive health in case of termination of unwanted and unplanned pregnancy. *Zdorovie Zhenschiny*, 2010, 4: 23-24.] (In Russ).
4. Серов В.Н., Завалко А.Ф. Профилактика метаболического синдрома после медицинского аборта. Акушерство и гинекология, 2010, 6. [Serov V.N., Zavalko A.F. Prevention of metabolic syndrome after medical abortion. *Akusherstvo i Ginekologia*, 2010, 6.] (In Russ).
5. Чередниченко Т.С. Беременность и роды у женщин после прерывания I беременности и здоровье их младенцев: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2001. [Cherednichenko T.S. Pregnancy and childbirth in women after abortion of the first pregnancy and the health of their babies: extended abstract of Cand. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2001.] (In Russ).
6. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И., Флорова О.Г.; и соавт. Проблема аборта. Руководство по безопасному материнству. **М**.: Триада-Х, 1998: 449-468. [Kulakov V.I., Serov V.N., Barashnev Yu.I., Florova O.G., et al. Abortion problem. Safe Motherhood Guidance. M.: Triada-X, 1998: 449-468.] (In Russ).
7. Гридчиков А.Л., Тамазян Г.В. Социальные и медицинские проблемы аборта. Материалы Пленума Российской ассоциации акушеров и гинекологов. М., 2000: 66-68. [Gridchikov A.L., Tamazyan G.V. Social and medical problems of abortion. Proceedings of the Plenum of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists. M., 2000: 66-68.] (In Russ).
8. Краснопольский В.И., Савельева И.С. и соавт. Планирование семьи и репродуктивное здоровье девочек-подростков и молодых женщин. Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов, 1998, 1: 87-89. [Krasnopolsky V.I., Savelieva I.S., et al. Family planning and reproductive health of adolescent girls and young women. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherov i Ginekologov*, 1998, 1: 87-89.] (In Russ).
9. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2011. 300 с. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage of pregnancy. M.: MIA, 2011. 300 p.] (In Russ).
10. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010, 72 с. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V., Chronic endometritis. M.: GEOTAR-Media, 2010, 72 p.] (In Russ).
11. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщины: Автореферат доктора мед. наук. М., 1991. 40 с. [Kondrikov N.I. Structural and functional causes for endometrial hyperplasia: Abstract of a Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 1991. 40 p.] (In Russ).
12. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога, 2006, 1: 36-38. [Shurshalina A.V., Dubnitskaya L.V. Immunomodulating therapy in the rehabilitation program for patients with chronic endometritis. *Rossiysky Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2006, 1: 36-38.] (In Russ).
13. Ласачко С.А., Шудрикова Н.В. Профилактика возможных осложнений и реабилитация женщин после медицинского аборта. Медико-социальные проблемы семьи, 2013, 8(3): 100-104. [Lasachko S.A., Shudrikova N.V. Prevention of possible complications and rehabilitation of women after medical abortion. *Mediko-Sotsialnye Problemy Semyi*, 2013, 8 (3): 100-104.] (In Russ).
14. Мельник Т.Н., Серова О.Ф. Реабилитация после артифициального аборта – путь к сохранению репродуктивного здоровья женщины. РМЖ, 2007, 15(17): 1266-1269. [Melnik T.N., Serova O.F.. Rehabilitation after artificial abortion: the way to preserve the women's reproductive health. *RMJ*, 2007, 15 (17): 1266-1269.] (In Russ).
15. Девятова Е.А., Цатурова К.А., Эсмурзиева З.И., Вартанян Э.В. Безопасный аборт. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2015; 3: 52-9. [Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Esmurzieva Z.I., Vartanyan E.V. Safe abortion. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2015; 3: 52-9.] (In Russ).
16. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 г. №2045-р. Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности до 2030 года. [Order of the Government of the Russian Federation No. 2045-p of September 25, 2017. On approval of the Strategy for the Prevention of the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation for the Period until 2030.] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-162-166

Роль магния

В ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.З. ХАШУКОЕВА[1], З.А. АГАЕВА[3], М.И. АГАЕВА[4], Т.Н. СУХОВА[2], Г.Г. МОСЕШВИЛИ[2], Ж.К. НУРБЕКОВА[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

[2] Российский геронтологический научно-клинический центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно- исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

[4] Акционерное общество «Медси 2»: 123022, Москва, ул. Красная Пресня, д. 16

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульчифовна – д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 340-38-13; e-mail: azk05mail.ru

Агаева Зоя Абуевна – д.м.н., профессор учебно-клинического отдела кафедры ультразвуковых методов исследования и миниинвазивных методов лечения с использованием ультразвука Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (952) 822-56-56; e-mail: Zoya466@mail.ru

Агаева Мадина Ильясовна – к.м.н., аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 081-81-70; e-mail: madlen 1690@mail.ru

Сухова Татьяна Николаевна – врач акушер гинеколог Российского геронтологического научно-клинического центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: stn@mail.ru

Мосешвили Гульнара Григорьевна – врач акушер-гинеколог Российского геронтологического научно-клинического центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: m.gulnara7@yandex.ru

Нурбекова Жансая Калмахановна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Zhans.nurbekova@gmail.ru

РЕЗЮМЕ

В России, по данным эпидемиологических исследований, около 30% жителей получают в день менее 70% суточной дозы магния, при этом дефицит магния манифестирует значительно чаще у женщин, чем у мужчин. Распространенность дефицита магния среди женского населения выше в 1,3 раза. Женщины более чувствительны к дефициту магния и в норме имеют более высокие депонированные концентрации данного элемента. *Цель исследования:* оценить эффективность дотации магния в терапии симптомов климактерического синдрома. *Материалы и методы:* проведено клинико-лабораторное обследование 30 пациенток, в возрасте от 47 до 57 лет, с наличием различных симптомов климактерического синдрома. В дополнение к общеклиническому обследованию всем пациенткам проводилась атомно-абсорбционная спектроскопия для определения концентрации ионов Mg^{2+} в сыворотке крови. Всем пациенткам проводилась МГТ в комплексе с дотацией магния препаратом Магний Диаспорал 300. *Результаты и обсуждения:* на фоне проводимой терапии отмечено купирование тяжелых проявлений климактерического синдрома и нарастания уровня магния в сыворотке крови.

Ключевые слова: *магний, дефицит, менопауза, Магний Диаспорал 300*

Для цитирования: Хашукоева А.З., Агаева З.А., Агаева М.И., Сухова Т.Н., Мосешвили Г.Г., Нурбекова Ж.К. Роль магния в терапии симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет.* 2018; 21: 162-166. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-162-166.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of magnesium

IN THE TREATMENT OF SYMPTOMS CLIMACTERIC SYNDROME

Asiyat Z. KHASHUKOEVA[1], Zoya A. AGAEVA[3], Madina I. AGAYEVA[4], Tatiana N. SUKHOVA[2], Gulnara G. MOSESHVILI[2], Zhansaya K. NURBEKOVA[1]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova, Moscow 117997

[2] Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 16 Pervaya Leonova Str., Moscow, 129226

[3] State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»: Bldg. 21, 3 B. Sukharevskaya Pl., Moscow, 129090
[4] Medsi 2 Joint Stock Company: 16 Krasnaya Presnya, Moscow, 123022

Author credentials

Kashukoeva Asiyat Zulchifovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (916) 340-38-13; e-mail: azk05mail.ru

Agaeva Zoya Abuevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Educational Clinical Division of Department Of Ultrasound Diagnostic And Minimally Invasive Treatment Techniques, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»: Tel.: +7 (952) 822-56-56; e-mail: Zoya466@mail.ru

Agaeva Madina Ilyasovna – Cand. of Sci. (Med.), a postgraduate student of Department of Obstetrics and Gynaecology of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (926) 081-81-70; e-mail: madlen 1690@mail.ru

Sukhova Tatiana Nikolaevna – an obstetrician gynecologist, Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: stn@mail.ru

Moseshvili Gulnara Grigorievna – an obstetrician gynecologist, Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: m.gulnara7@yandex.ru

Nurbekova Zhansaya Kalmakhanovna – Dr. of Sci. (Med.), Fellow, Department of Obstetrics and Gynaecology of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: Zhans.nurbekova@gmail.ru

ABSTRACT

According to epidemiological studies, about 30% of residents in Russia receive less than 70% of the daily magnesium intake, while magnesium deficiency manifests much more often in women than in men. The prevalence of magnesium deficiency is 1.3 times higher among the female population. Women are more sensitive to magnesium deficiency and normally have higher deposited concentrations of this element. Objective of the study: evaluate the effectiveness of magnesium in the management of menopausal syndrome symptoms. Materials and methods: 30 female patients, aged 47 to 57 years, with various menopausal syndrome symptoms underwent clinical and laboratory examination. In addition to the general clinical examination, all patients underwent atomic absorption spectroscopy to determine serum Mg^{2+} ions concentrations. All patients received menopausal hormone therapy in combination with magnesium supplement using Magnesium Diasporal 300. Results and discussions: The severe climacteric symptoms relief and an increase in the serum magnesium levels were recorded against the background of the therapy.

Keywords: *magnesium, deficiency, menopause, Magnesium Diasporal 300*

For citing: Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agayeva M.I., Sukhova T.N., Moseshvili G.G., Nurbekova Zh.K. The role of magnesium in the in the treatment of symptoms climacteric syndrome. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 162-166. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-162-166.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В настоящее время актуальной проблемой современного здравоохранения является ведение пациенток климактерического возраста. Период перехода и ранней постменопаузы являются наиболее уязвимыми в жизни женщины и сопровождаются нарушением функций практически всех органов и систем.

Развивающийся в период постменопаузы дефицит половых гормонов приводит к появлению комплекса метаболических, вазомоторных, психологических, соматических и когнитивных расстройств. Уже в переходном периоде у большинства пациенток имеют место вазомоторные проявления в виде изменения настроения, усталости, раздражительности, «приливов» жара, ночной потливости и др. Вазомоторные проявления являются наиболее распространенными симптомами у женщин пери- и постменопаузы и отражают расстройство деятельности центральных терморегуляционных процессов в гипоталамусе [1].

По данным различных авторов, частота менопаузального генитоуринарного синдрома составляет 20–45%, при этом распространенность недержания мочи крайне вариабельна и составляет 12–55%, из которых 50% – стрессовое недержание мочи [2].

Эстрогены участвуют в регуляции костного обмена, инициируя синтез остеобластами неминерализованной кости и контролируя ее последующую минерализацию с формированием зрелой костной ткани, при этом дефицит эстрогенов приводит к остеопорозу и повышает риск патологических переломов [3].

Пристальное внимание специалистов привлекает высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в постменопаузе, обусловленная низкой концентрацией стероидных гормонов, что приводит к дислипидемии, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии с последующим развитием метаболического синдрома, сахарного диабета и высокого риска осложнений ССЗ [3–5].

Современные отечественные и зарубежные клинические рекомендации регламентируют применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ), направленной на коррекцию симптомов климактерического синдрома [3–5]. Однако существенное нарушение качества жизни женщин в постменопаузе, нарастающая частота ССЗ и ассоциированных с ними осложнений, угрожающих жизни пациенток, высокий риск остеопороза и патологических переломов обосновывает необ-

ходимость комплексного лечения патологии климактерия [6].

В последнее время широкую распространенность в терапии климактерического синдрома получили препараты магния (Mg) в комбинации с другими микроэлементами и витаминами, что является патогенетически обоснованным, учитывая роль данного микроэлемента в организме.

Известно, что эстроген оказывает косвенное транскрипционное воздействие на различные белки, контролирующие метаболизм магния в клетке [6]. Доказано, что магний совместно с такими микроэлементами, как цинк, кальций и медь, участвует в обмене веществ в костной ткани, обеспечивая синтез костного матрикса. Низкий уровень магния в организме может привести к изменению структуры кристаллов костной ткани, что делает кость более хрупкой. По данным ряда авторов, дефицит магния приводит к уменьшению уровня паратиреоидного гормона и, соответственно, к уменьшению уровня витамина D в плазме крови [7].

Важную роль играет магний и в предотвращении развития вазоконстрикции коронарных сосудов, что особенно важно в климактерическом периоде [8]. При дефиците магния повышается внутриклеточный уровень Ca^{2+}, образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах. Гипомагниемия приводит к активации Ca^{2+} сигнальных путей, что лежит в основе ишемического повреждения миокарда [8]. Кроме того, дефицит магния сопряжен с внутриклеточным дефицитом калия, что также способствует развитию ССЗ. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk In Communities) анализ факторов риска показал наличие прямой взаимосвязи между развитием ишемической болезни сердца и гипомагниемией [9].

Также одной из основных проблем при дефиците магния является возникновение тромбозов. Известно, что Mg^{2+} увеличивает активность тромбоксана А2, а дисбаланс Ca^{2+} и Mg^{2+} является ведущим в реализации избыточного тромбообразования на фоне гипомагниемии [10, 11].

Биологическая роль микроэлемента многогранна, поскольку он участвует во многих биохимических процессах, таких как стабилизация ДНК в процессах митоза и мейоза, активизация более 300 ферментов (креатинкиназы, адениатциклазы, фосфофруктокиназы, K-Na-АТФазы), в том числе ферментов белкового синтеза, гликолиза и трансмембранного траспорта ионов. Магний принимает активное участие в процессе нервно-мышечной возбудимости и влияет на процессы терморегуляции организма [11]. Магний незаменим в регуляции углеводного, белкового и липидного обмена веществ [10]. Учитывая то, что магний-дефицитное состояние сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО-α), препараты магния обладают выраженным противовоспалительным эффектом [12, 13].

Дефицит магния в организме приводит к снижению активности гиалуронсинтетаз, повышению активности гиалуронидаз, что ведет к нарушению метаболизма гелеобразной среды внеклеточной матрицы, ускоренному старению фибробластов, замедлению синтеза коллагеновых и эластиновых волокон и ухудшению механических характеристик ткани [13–15]. Включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий патогенетически показан пациенткам с пролапсами гениталий, особенно в профилактике рецидивов после оперативного вмешательства [15].

В России, по данным эпидемиологических исследований, около 30% жителей получают в день менее 70% суточной дозы магния, при этом дефицит магния манифестирует значительно чаще у женщин, чем у мужчин [11]. Распространенность дефицита магния среди женского населения выше в 1,3 раза. Женщины более чувствительны к дефициту магния и в норме имеют более высокие депонированные концентрации данного элемента [12].

Основным источником данного микроэлемента являются овощи и фрукты. Известно, что в достаточно высоком количестве магний содержится в зелени (78 мг в 1 порции), орехах (80 мг в 1 порции), крупах (46 мг в 1 порции). Однако, по данным различных авторов, за последние 100 лет уровень микроэлементов, в том числе и Mg, достоверно снизился во многих фруктах и овощах на 80–90% [11].

У женщин в пре- и постменопаузе дефицит магния может проявляться такими симптомами, как нарушения сна, особенно характерна бессонница, состояния разбитости и усталости даже после нормального по продолжительности сна, высокая чувствительность к шуму и другим раздражителям, резкие изменения артериального давления, головокружения, мигрень, частые головные боли и нарушения равновесия, приступы учащенного сердцебиения. Очень часто у женщин возникают мышечные спазмы и судороги, желудочные спазмы, сопровождаемые диареей, выпадение волос и ломкость ногтей, раздражительность.

При выраженном магниевом дефиците имеют место нарушение сердечного ритма, повышение свертываемости крови, дислипидемия, головные боли, снижение умственной работоспособности, раздражительность и депрессивные состояния, усугубляется остеопороз, нарушается функция иммунной системы [14].

Таким образом, недостаток магния в организме приводит к усугублению проявлений климактерического синдрома, повышает риск ССЗ и остеопороза, в связи с чем препараты магния нашли свое широкое применение в терапии различной гинекологической патологии, в том числе климактерического синдрома.

На сегодняшний день на мировом и отечественном фармакологических рынках представлено большое многообразие магний-содержащих препаратов, одним из которых является препарат Магний Диаспорал 300, содержащий 300 мг элементного магния и 1,5 мг витамина B_2 (рибофлавин) в одной дозе. Данный препарат разрешен к клиническому применению в России с 2010 года и широко используется в терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Следует отметить, что по сравнению с другими магний-содержащими препаратами Магний Диаспорал 300 содержит наибольшую концентрацию магния цитрата, составляющую 1845 мг, что эквивалентно 295,7 мг Mg и значительно превышает содержание микроэлемента в

аналогичных препаратах. Кроме того, в состав препарата Магний Диаспорал 300, помимо цитрата магния, входит водорастворимый витамин рибофлавин, являющийся коферментом комплекса флавинмононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД). ФАД/ФМН-зависимые ферменты принимают участие в энергетическом метаболизме (окисление углеводов, жирных кислот, пирувата, разветвленных аминокислот, поддержка «цепи переноса электронов» в митохондриях), инактивируют и окисляют токсичные альдегиды, участвуют в биосинтезе глутатиона и желчных кислот [16]. Одним из важнейших качеств рибофлавина является ускорение перехода пиридоксина в активную форму витамина B_6 в организме [17]. Сочетание цитрата магния и витамина B_2 в одном препарате является оптимальным за счет их синергического взаимодействия и приводит к повышению активности деацетилазы сиртуин-1 и понижению активности провоспалительного фактора NF-kB, увеличению уровней глутатиона, снижению уровней гомоцистеина и уменьшению тромбообразования, что приводит к активации метаболизма, улучшению реологических свойств крови [16, 18–21].

Учитывая то, что дефицит магния является одной из причин значимых осложнений патологии климактерия и существенно усугубляет проявления климактерического синдрома, возникает необходимость применения магний-содержащих препаратов в комплексной терапии менопаузальных симптомов. Пероральный прием препаратов магния является профилактикой остеопороза, атеросклероза, метаболических нарушений и ССЗ, особенно для женщин, получающих менопаузальную гормональную терапию.

Цель исследования: оценить эффективность дотации магния в терапии симптомов климактерического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-лабораторное обследование 30 пациенток, в возрасте от 47 до 57 лет (средний возраст – 52,6 ± 3,9 года), с наличием различных симптомов климактерического синдрома. В дополнение к общеклиническому обследованию всем пациенткам проводилась атомно-абсорбционная спектроскопия для определения концентрации ионов Mg^{2+} в сыворотке крови. В качестве референсных значений магния в сыворотке крови использовались концентрации 0,8–1,2 ммоль/л. Дефицит магния определялся по концентрации ионов Mg^{2+} в сыворотке крови менее 0,8 ммоль/л и по выраженности симптомов климактерического синдрома, оцениваемых по шкале Грина. Исследование уровня концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови проводилось до начала терапии и спустя 90 дней от начала терапии. Всем обследованным пациенткам подбирались различные режимы МГТ и проводилась дотация магния препаратом Магний Диаспорал 300. Прием препарата Магний Диаспорал 300® осуществлялся в соответствии с рекомендациями по применению (растворить содержимое 1 пакетика в 1/2 стакана фруктового сока, чая или воды, продолжительность приема – 60 дней).

Статистическую обработку полученных данных проводили пакетом статистических программ Statistica 8.0 с вычислением средней арифметической (M), медианы (ME) стандартного отклонения (SD), доверительного интервала (ДИ) для разности параметрических показателей. Достоверными считали различия параметрических показателей при $p<0,05$.

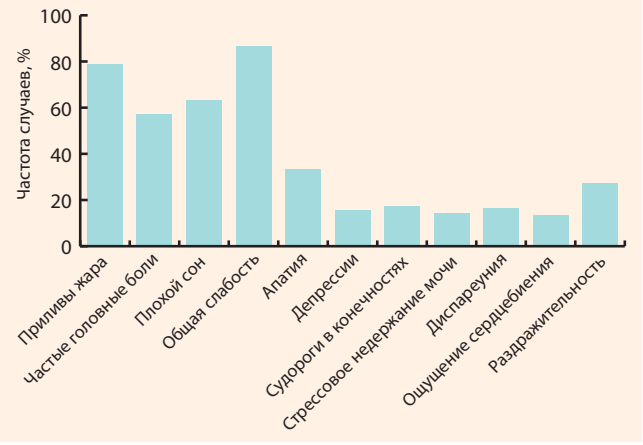
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент обследования у всех пациенток регистрировались различные проявления вазомоторных симптомов в виде жалоб на общую слабость, раздражительность, высокую утомляемость, нарушение сна, частые головные боли, плаксивость, приливы жара, ночную потливость, боли в мышцах, слабость в конечностях, чувство онемения и дрожь в теле (*рис. 1*). Оценка выраженности симптомов климактерического синдрома по шкале Грина показала, что у 12 (40,0%) обследованных определялись тяжелые проявления вазомоторных расстройств (сумма баллов более 20). Наиболее часто определялись жалобы на общую слабость, приливы жара и плохой сон (*рис. 1*). В 16,6% наблюдений определялись боли и дискомфорт при половой жизни, данным пациенткам проводилась комплексная терапия локальными эстрогенными препаратами, негормональными вагинальными кремами и смазками в сочетании с пероральным приемом препарата Магний Диаспорал 300.

Исследование уровней концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови позволило выявить дефицит магния у 11 (36,6%) пациенток, средние значения концентрации соответствовали 0,75 ± 0,03 ммоль/л. У остальных обследованных значения концентрации Mg^2 в сыворотке крови составили 0,87 ± 0,25 ммоль/л, что соответствовало нормативным показателям.

Изучение динамики жалоб через 30 дней от начала терапии позволило выявить достоверное ($p<0,05$) снижение частоты жалоб на общую слабость, частые головные боли, апатию, раздражительность и приливы жара (*рис. 2*). Также на фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение частоты судорог в конечностях, составляя 20,0 и 10,0% соответственно (*рис. 2*). Через 30 дней от начала терапии регистрировалось снижение количества жалоб на

Рисунок 1. Характеристика жалоб обследованных пациенток
Figure 1. Characteristics of complaints from female patients examined



● ***Рисунок 2.*** Динамика изменения жалоб через месяц от начала терапии

● ***Figure 2.*** Dynamics of changes in complaints in a month from the start of therapy



Примечание: * – достоверность различий (p<0,05).

дискомфорт при половой жизни и ощущение сердцебиения, однако достоверных различий не выявлено (p>0,05).

При повторной явке через 60 дней от начала терапии отмечено прогрессивное уменьшение частоты встречаемости симптомов климактерического синдрома в сравнении с первоначальными данными: так, жалобы на приливы жара сохранялись у 50,0% обследованных (p<0,05). Отмечено достоверное снижение частоты встречаемости нарушений сна, общей слабости, апатии, раздражительности, депрессивных расстройств, судорог в конечностях после проведенной терапии – 26,6%, 60%, 30%, 23,3%, 10%, соответственно, (p<0,05). При оценке выраженности симптомов климактерического синдрома по шкале Грина после проведенного лечения определялась наибольшая сумма баллов, составившая 17,0 ± 3,0, что свидетельствует о купировании тяжелых проявлений вазомоторных нарушений.

При контрольном изучении уровней концентрации ионов Mg^{2+} в сыворотке крови спустя 60 дней комплексного лечения, включающего МГТ и прием препарата Магний Диаспорал 300®, отмечено достоверное увеличение концентрации данного микроэлемента у пациенток с дефицитом магния – 1,0 ± 0,25 ммоль/л соответственно. При сопоставлении данных значений с исходными показателями определяются статистически достоверные различия – p<0,05. У остальных пациенток также отмечалось нарастание концентрации магния в пределах референсных значений, однако данные изменения не обладали достоверной статистической значимостью (p>0,05).

За время наблюдения все пациентки отмечали хорошую переносимость препарата Магний Диаспорал 300®, отсутствие побочных реакций и удобство применения.

Таким образом, применение магний-содержащего препарата Магний Диаспорал 300® в комплексной терапии климактерического синдрома оправданно, обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать данный препарат в терапии менопаузальных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13(2)6 5-15. [Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Kalacheva A.G., et al. Micronutrient status and women's health: intelligent analysis of clinical and epidemiological data. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii.* 2014; 13 (2) 6 5-15.] (In Russ).
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and «diseases of civilization.» M.: GEOTAR-Media, 2018. 800 p.] (In Russ).
3. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Хашукоева З.З. Роль магния в жизни женщины. *Лечащий врач.* 2015;36:45-51. [Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Khashukoeva Z.Z. The role of magnesium in the woman's life. *Lechashy Vrach.* 2015; 36: 45-51.] (In Russ).
4. Kawamura Y. Drugs affecting serum magnesium concentration. *Clin Calcium.* 2012;22(8):1211-6.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гоголева И. В. с соавт. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология.* 2014; 2:10-23. [Gromova, O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Gogoleva I.V., et al. Analysis of the relationship between magnesium status and somatic diseases risk among the Russian females, aged 18-45 years, using data mining techniques. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya.* 2014; 2: 10-23.] (In Russ).
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2008;8(6):9-16. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sukhikh G.T., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of magnesium regulation of placental proteins. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa.* 2008; 8 (6): 9-16.] (In Russ).
7. Classen H.G. Magnesium orotate–experimental and clinical evidence. *Rom. J. Intern. Med.* 2004;42(3):491–501.
8. Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О. Клинические особенности у пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. *Акушерство и гинекология.* 2017; 5:124-31. [Makatsariya A.D., Dadak K., Bitsadze V.O. Clinical features in female patients with hormone-dependent states and magnesium deficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2017; 5: 124-31.] (In Russ).
9. Killilea D.W., Maier J.A.M. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magnesium Research.* 2008; 21(2):77–82.
10. Magnesium. Office of Dietary Supplements: National Institutes of Health, 2018. Accessed on 23 April 2018.
11. Durlach J., Pages N., Bac P. et al. Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form. *Magnes. Res.* 2002; 15(3-4):269–278.
12. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W. et al. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients.* 2013; 5:3022–33.
13. Guerrero-Romero F., Rodriguez–Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006; 22(6):471–476.
14. Kurabayashi M. Role of magnesium in cardiac metabolism. *Clin Calcium.* 2005;15(11):77–83.
15. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 2:6-14. [Dadak K. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2013; 2: 6-14.] (In Russ).
16. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ экспериментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 7(3):29–44. [Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. A systematic analysis of experimental and clinical studies as the rational for combined use of estrogen-containing drugs and magnesium and pyridoxine preparations. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2013; 7 (3): 29–44.] (In Russ).
17. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечащий врач.* 2009; 6:16–19. [Nedogoda S.V. The role of magnesium supplements in the management of therapeutic patients. Lechashy Vrach. 2009; 6: 16–19.] (In Russ).
18. Ueshima K. Magnesium and ishemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res.* 2005;18(4):275–84.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2009; 109(11): 107-11. [Torshin I.Yu., Gromova O.A. The mechanisms of anti-stress and anti-depressive action of magnesium and pyridoxine. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im. S.S.Korsakova.* 2009; 109 (11): 107-11.] (In Russ).
20. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев. 101 с. [Chekman I.S., Gorchakova N.A., Nikolay S.L. Magnesium in medicine. Kishinev. 101 p.] (In Russ).
21. Gunther T. The biochemical function of Mg 2+ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes. Res.* 2010; 23(1):5-11.

Магний

Диаспорал® 300

Цитрат магния, содержит 300 мг элементного магния (Mg^{2+}) и 1,5 мг витамина B2 в одном стик-пакетике



МАГНИЙ ДИАСПОРАЛ 300®
восполнение суточной потребности в Mg^{2+} и витамине B2 за один прием!

- *Органическая цитратная соль идеальная для доставки магния в клетку*
- *Водорастворимая форма не вызывает экзотермического эффекта*
- *Обладает высокой биодоступностью – 38%*
- *Удобство приема – 1 раз в день*
- *Рекомендован для профилактики и лечения магнийдефицитных состояний*

Производитель: Протина Фармацеутише ГмбХ, Германия
Адрес организации, принимающей претензии в России: ООО «Космофарм»
107076, г. Москва, ул. Стромынка, д. 19, корп. 2, помещение 128, комната 7.
Тел.: +7 (495) 644-00-31; +7 (495) 644-00-32

www.diasporal.ru

Немецкое качество

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-168-172

Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях,

НЕ СВЯЗАННЫХ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ

Г.Б. ДИККЕ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна – заслуженный деятель науки и образования, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7 (495) 434-53-00, e-mail: galadikke@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представление современных данных о патогенезе аномальных маточных кровотечений (АМК) без анатомического субстрата (овуляторных, эндометриальных, коагулопатических) и эффективности их лечения медикаментозными средствами. **Основные положения.** Приведены сведения о патогенезе АМК, не связанных со структурными аномалиями матки. Показано, что негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность. Среди гормональных средств выгодно отличаются левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ВМС-ЛНГ) и эстроген-гестагенные препараты (комбинированные оральные контрацептивы, КОК). КОК купируют острый эпизод АМК в 66,8% случаев (по некоторым данным, в 88%), что выше по сравнению с негормональными препаратами; в хронических случаях – уменьшают кровопотерю на 88% (после 6 месяцев терапии) и не уступают по эффективности внутриматочным средствам с левоноргестрелом (83% после 3 месяцев терапии). **Заключение.** Таким образом, негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность в купировании АМ без анатомического субстрата, но уступают КОК. При хронических АМК средствами первой линии являются ВМС-ЛНГ и КОК, содержащие Э2В/ДНГ, которые способствуют нормализации менструального цикла и объема менструальной кровопотери с доказанной эффективностью.

Ключевые слова: *аномальные маточные кровотечения, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, эстрадиола валерат, диеногест, гестагены, нестероидные противовоспалительные средства, транексамовая кислота*

Для цитирования: Дикке Г.Б. Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях, не связанных со структурными аномалиями матки. *Медицинский совет.* 2018; 21: 168-172. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-168-172.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic tactics in abnormal uterine bleeding

WITHOUT ANATOMICAL SUBSTRATE

Galina B. DIKKE
Peoples' Friendship University of Russia: Moscow, 117198, Maclay st., 6.

Author credentials:

Galina B. Dikke – Honored Scientist and Education Worker, MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, «Peoples' Friendship University of Russia»; tel.: +7 (495) 434-53-00; e-mail: galadikke@yandex.ru

ABSTRACT

The purpose of the review: presentation of modern data on the pathogenesis of abnormal uterine bleeding (AMC) without anatomical substrate (ovulatory, endometrial, coagulopathic) and the effectiveness of their treatment with medication. **Basic provisions.** Information on the pathogenesis of AMC not associated with structural abnormalities of the uterus is presented. It was shown that non-hormonal drugs have similar efficacy. Among the hormonal agents, levonorgestrel-containing intrauterine system (IUD-LNG) and estrogen-progestogen preparations (combined oral contraceptives, COCs) favorably differ. COCs recover an acute episode of AMC in 66.8% of cases (according to some data – in 88%), which is higher in comparison with non-hormonal drugs; in chronic cases – reduce blood loss by 88% (after 6 months of therapy), and are not inferior in effectiveness to intrauterine devices with levonorgestrel (83% after 3 months of therapy). **The conclusion.** Thus, non-hormonal drugs have similar efficacy in arresting AMC without an anatomical substrate, but are inferior to COCs. In case of chronic AMC, the first-line drugs are IUD-LNG and COC containing E2B / NNG, which contribute to the normalization of the menstrual cycle and the volume of menstrual blood loss with proven efficacy.

Keywords: *abnormal uterine bleeding, levonorgestrel-containing intrauterine system, estradiol valerate, dienogest, gestagens, non-steroidal anti-inflammatory agents, tranexamic acid*

For citing: Dikke G.B. Therapeutic tactics in abnormal uterine bleeding without anatomical substrate. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 168-172. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-168-172.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ (АМК)

Согласно рекомендациям Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) 2011 года, параметры нормального менструального цикла включают: регулярность (с отклонениями от 2 до 20 дней при наблюдении в течение 12 месяцев), длительность цикла – 24–38 дней, продолжительность менструального кровотечения – 4,5–8 дней и объем кровопотери – от 5 до 80 мл [1].

Термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК) подразумевает любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста [1, 2]. Это состояние затрагивает приблизительно 30% женщин в течение репродуктивных лет и оказывает существенное влияние на их качество жизни [3].

На XIX Всемирном конгрессе акушеров и гинекологов FIGO (4–9 октября 2009 г., Кейптаун, Южно-Африканская Республика) Malcolm G. Munro предложил базовую классификацию АМК, которая была одобрена Исполнительным комитетом FIGO как «Классификационная система FIGO (PALM-COEIN) причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста» [4]. В этой системе причины АМК классифицируются как «связанные со структурными аномалиями матки» (PALM: полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация или гиперплазия) и «не связанные со структурными аномалиями матки» (COEIN: коагулопатии, овуляторная дисфункция, эндометриальная дисфункция, ятрогенные и неклассифицированные причины).

Рабочая группа XIX Всемирного конгресса акушеров и гинекологов установила, что маточные кровотечения могут быть аномальными по всем вышеперечисленным показателям и классифицируются на: острые – эпизод обильного кровотечения, требующего срочного врачебного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери; хронические – в случае непредсказуемых, чрезмерно продолжительных, патологических по объему и/или частоте менструаций в течение 3 мес. и более, что, как правило, не требует экстренного врачебного вмешательства; межменструальные – характеризуются обычно незначительными кровянистыми выделениями между четко предсказуемыми сроками менструации [4].

Широко использовавшийся в прошлые годы термин «дисфункциональное маточное кровотечение» в настоящее время в системе терминов, предложенных FIGO, следует рассматривать как АМК овуляторные, эндометриальные или коагулопатические.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АМК, НЕ СВЯЗАННЫХ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ

На данный момент остается актуальным изучение механизмов маточного кровотечения в отсутствие анатомического субстрата. Определение наиболее вероятной этиологии АМК имеет большое значение для выбора эффективного метода лечения для отдельного пациента и осуществляется путем изучения анамнеза, проведения физического обследования и анализа лабораторных тестов [2, 4, 5].

В этиопатогенезе АМК при нарушениях овуляции (овуляторные АМК) играют роль: отсутствие циклического производства прогестерона; эндокринопатии (СПКЯ, гипотиреоз, гиперпролактинемия, стресс, ожирение, анорексия, профессиональный спорт); необъяснимые нарушения овуляции (незрелость гипоталамо-гипофизарной системы в подростковом возрасте и угасание функции яичников в период менопаузального перехода) [4].

АМК, связанные преимущественно с нарушением ритма менструаций, нередко сопровождающиеся обильными менструальными выделениями, обусловлены изменениями координации между компонентами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и органов-мишеней – нарушениями механизмов «положительной и отрицательной обратной связи» – и проявляются аномалиями синтеза эстрадиола или отражают внешние воздействия, которые могут влиять на нормальную функцию гипоталамуса – генератора импульсов гонадотропин-рилизинг гормонов. Она может включать в себя ряд изменений: от «качественных» нарушений в цикле, таких как недостаточность лютеиновой фазы, до прекращения циклической активности и ановуляции, как, например, при аменорее [6].

До недавнего времени уделялось недостаточное внимание вопросам физиологии эндометрия, его паракринной и аутокринной регуляции, а также роли эндометриальных факторов в патогенезе физиологического и патологического маточного кровотечения. Фундаментальные исследования последних десятилетий дали возможность изучить локальные биохимические процессы в эндометрии [4, 6]. Индукцию АМК связывают с изменениями в связях между сывороточными и клеточными концентрациями вазоактивных соединений, таких как простагландины, эндотелины, простациклины и фосфолипазы. Особое значение придается дефициту местного производства вазоконстрикторов, включая эндотелин-1 (сосудосуживающий пептид) и простагландин F2a (вызывающий сокращения матки) [4].

Кроме этого, считается, что важную роль в менструальном гемостазе, а также в процессах отторжения и восстановления ткани эндометрия оказывают фибринолитические ферменты последнего. Повышение активности плазмина и избыточное образование активатора плазминогена в эндометрии приводит к усилению фибринолиза, что обусловливает один из основных механизмов патогенеза эндометриальных АМК [4, 7, 8].

Для процесса нормального отторжения эндометрия (менструации) и своевременного прекращения кровотечения необходимо равновесие механизмов, способствующих возникновению кровотечения, и факторов, принимающих участие в его остановке, то есть обеспечивающих коагуляционный гемостаз. Естественная система ингибиторов активатора плазминогена, антиплазмина и других протеаз направлена на поддержание равновесия

между фибринообразованием и фибринолизом путем замедления и локализации процессов последнего. При избыточной активации плазмина может развиться патологическое состояние – гиперфибринолиз, что может инициировать АМК и препятствовать его остановке [9].

Наконец, в генезе АМК может иметь место недостаточность молекулярных механизмов восстановления эндометрия (на фоне инфекции и воспаления) [10].

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ АМК, НЕ СВЯЗАННЫХ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ, И ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

После исключения структурной патологии эндометрия медикаментозная терапия АМК является методом «первого выбора» [2, 5, 11].

С целью медикаментозной гемостатической терапии при острых АМК могут применяться негормональные препараты различных групп: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС: мефенамовая кислота, ибупрофен и др.), антифибринолитики (транексамовая кислота), препараты, усиливающие агрегационные свойства тромбоцитов (этамзилат) [11, 12]. Эффективность указанных средств была оценена в метаанализе, где сравнивалась эффективность норэтистерона, вводимого в лютеиновой фазе цикла, с транексамовой кислотой, мефенамовой кислотой и этамзилатом. Снижение среднего объема теряемой крови было сопоставимо и составило, соответственно, -111,0; -110,2; -73,0 и -100,0 мл [12].

Варианты лечения острого эпизода АМК с использованием гормональных средств включают конъюгированные эстрогены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и пероральные прогестины. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что препарат из конъюгированных эстрогенов останавливал кровотечение у 72% участников в течение 8 часов после введения по сравнению с 38% участников, получавших плацебо [13]. Исследование, в котором сравнивались участники, принимавшие КОК три раза в день в течение 1 недели, с теми, кто проходил терапию ацетатом медроксипрогестероном, вводимым три раза в день в течение 1 недели, показало, что кровотечение прекратилось у 88 и 76% женщин соответственно [14].

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучалась эффективность КОК (эстрадиола валерат и диеногест – E_2В/ДНГ) в остановке острого эндометриального кровотечения и последующего лечения в течение 6 мес. по сравнению с плацебо, где было показано снижение объема менструальной кровопотери на 88% и 24% соответственно [15], полностью излечились 43,8% пациенток против 4,2% соответственно, медиана снижения кровопотери составила 64,2% против 7,8% соответственно [16].

В метаанализе было показано, что эффективность любых КОК в купировании тяжелого кровотечения составляет 66,8% и не уступает таким средствам, как напроксен (58,4%), даназол (47,5%), мефенамовая кислота (84,2%) [17]. Лечение даназолом ограничивается тем, что вызывает больше неблагоприятных эффектов, чем НПВС (ОР = 7,0; 95% ДИ: 1,7–28,2) и прогестагены (ОР = 4,05; 95% ДИ: 1,6–10,2) [11]. НПВС, как и прогестагены в циклическом режиме, продемонстрировали меньшую эффективность по сравнению с даназолом и транексамовой кислотой [18, 19]. Пациенты с кровотечением и аномалиями функции тромбоцитов должны избегать НПВС из-за их влияния на агрегацию тромбоцитов и их взаимодействия с лекарственными средствами, которые могут влиять на функцию печени и производство факторов свертывания крови [20].

После купирования острого эпизода кровотечения для лечения хронического АМК можно использовать также несколько вариантов лечения: внутриматочное средство с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ), КОК (циклические или пролонгированные режимы), прогестиновую терапию (оральную или внутримышечную), транексамовую кислоту и НПВС [5].

ВМС-ЛНГ была признана лучшим средством для лечения хронических АМК по сравнению с лекарственными средствами для приема внутрь и по своей эффективности уступало лишь гистерэктомии, но улучшение качества жизни пациенток было схожим [2, 5, 21]. Среднее снижение объема кровопотери после трехмесячного курса лечения ВМС-ЛНГ составило 83% и было в 2 раза эффективнее по сравнению с лечением транексамовой кислотой на протяжении четырех курсов – 47% ($p<0,01$) [22].

В рандомизированном сравнительном исследовании в течение 12-месячного наблюдения в группе женщин, использовавших ВМС-ЛНГ, средняя месячная менструальная кровопотеря, измеренная методом щелочного гематина, упала с 300 мл в начале исследования до 44 мл через 12 месяцев, тогда как в группе КОК (30ЭЭ/ЛНГ) – с 274 мл до 118 мл. Среднее количество ежегодных дней кровотечения составило 34 против 65 соответственно. Женщины обеих групп сообщили об улучшении качества жизни, связанного со здоровьем [21]. Кроме того, ВМС-ЛНГ требовало более низких общих затрат по сравнению с абляцией эндометрия или гистерэктомией [23].

КОК снижают вероятность незапланированных или длительных и тяжелых эпизодов кровотечения, обеспечивает стабильность менструального цикла, уменьшают объем кровопотери, могут применяться в циклическом или непрерывном режиме и являются хорошим вариантом для женщин, нуждающихся в надежной контрацепции. В настоящее время именно КОК рассматривают в качестве гормональных средств «первой линии» для лечения овуляторных и эндометриальных АМК и «второй линии» (после транексамовой кислоты) – при коагулопатиях [2, 5, 23].

Механизм, обеспечивающий контрацептивное действие, а именно подавление циклической выработки гонадотропных и половых гормонов, является также и механизмом регуляции продолжительности менструального цикла и объема кровопотери, которые контролируются поступлением в организм стабильной дозы гестагена, содержащегося в КОК [6].

Нет никаких доказательств того, что один тип КОК (содержащие этинилэстрадиол и любой из гестагенов)

более эффективен, чем другой, но рекомендуется выбирать препарат, содержащий по меньшей мере 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), что обеспечивает лучший контроль цикла. Показано, что такая доза эстрогена способствует сохранению толщины эндометрия на уровне, предотвращающем его атрофию, что характеризуется меньшей частотой межменструальных кровотечений [23]. Юридическим основанием для применения препаратов в целях коррекции АМК является инструкция по медицинскому применению препарата.

Рандомизированные исследования с участием женщин с тяжелым менструальным кровотечением показали эффективность КОК, содержащего $Э_2В$/ДНГ [24, 25]. Так, при сопоставлении менструального профиля при приеме $Э_2В$/ДНГ с классическим КОК, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола и левоноргестрел (ЭЭ/ЛНГ) (804 женщины, 7 циклов), было показано, что плановые кровотечения для каждого цикла лечения составили 77,7–83,2% в группе $Э_2В$/ДНГ и 89,5–93,8% – в другой ($p<0,01$). В соответствии с этим результатом наибольшее количество женщин сообщили об аменорее в сравнении с группой ЭЭ/ЛНГ ($p<0,01$). Что касается интенсивности планового кровотечения, ДНГ сократил как его продолжительность (4,1–4,7 дней против 5,0–5,2 дней), так и интенсивность. Процент женщин, имевших хотя бы 1 аменорейный цикл на 7 циклов лечения, составил 56,9% в группе ДНГ и 37,8% в группе ЛНГ. Доля женщин с внеплановыми кровотечениями была аналогична в обеих группах (14% и 12% соответственно), и в основном это характерно для первого месяца лечения. В обеих группах большая часть (75%) таких случаев была определена как кровомазание или слабое кровотечение. Дни кровомазания или слабых кровотечений оказались меньше в группе $Э_2В$/ДНГ как в первые 3 месяца, так и в последующие месяцы [26].

Использование КОК в целях коррекции менструального цикла и объема кровопотери поддерживается в зарубежных и отечественных руководствах по клинической практике [27–29].

Отечественные клинические рекомендации [29] содержат информацию о необходимости использования у женщин зрелого возраста только КОК с натуральными эстрогенами. Известно, что эстрадиол ($Э_2$) и $Э_2В$ обладают менее выраженным влиянием на систему печени по сравнению с ЭЭ и, как следствие, на гемостатические параметры [30–32]. В ходе масштабного исследования INAS SCORE изучался риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне краткосрочного и долгосрочного приема $Э_2В$/ДНГ и других КОК в условиях реальной клинической практики (50203 пациентки, 105761 женщин-лет, из которых 20,3% пациенток получали $Э_2В$/ДНГ) [33]. Авторы пришли к выводу, что коэффициенты риска ВТЭ и других серьезных сердечно-сосудистых событий достаточно отличаются от единицы (приблизительно 0,5), чтобы показать превосходство $Э_2В$/ДНГ по сравнению с другими КОК и ЭЭ/ЛНГ, учитывая достаточную статистическую мощность исследования.

Норэтистерон является наиболее часто используемым пероральным прогестогеном в лечении АМК. Препарат рекомендуется назначать по 5 мг внутрь три раза в день с 5-го по 26-й день менструального цикла. Было показано, что этот режим снижает потерю крови более чем на 80% [34]. Напротив, введение норэтистерона в лютеиновой фазе (16–25 дни) цикла не имело эффекта и не рекомендуется [34]. Несмотря на значительное снижение объема кровопотери при лечении норэтистероном, удовлетворенность пациентов может ограничивать долгосрочное использование из-за высокой распространенности прогестагенных побочных эффектов. Поэтому его чаще назначают как краткосрочную меру, например, для прекращения тяжелого кровотечения или регулирования менструации в преддверии какого-либо важного жизненного события.

В обзоре 2016 г. показано, что у женщин, страдающих тяжелым менструальным кровотечением, активизируется фибринолитическая система во время менструальной фазы цикла [35]. Это приводит к ускоренной деградации фибринового сгустка, который образуется для индукции гемостаза, и, таким образом, увеличение фибринолиза приводит к повышению кровопотери.

Транексамовая кислота обычно используется для противодействия этой аберрации у женщин с тяжелым менструальным кровотечением. Препарат имеет короткий период полувыведения, что требует регулярного введения 1 г внутрь три-четыре раза в день во время менструации. Поскольку это требуется только во время тяжелых кровотечений (приблизительно 4 дня в месяц), побочные эффекты минимальны, но могут включать желудочно-кишечные симптомы. Транексамовая кислота приемлема для женщин, которые пытаются забеременеть, или тех, кто испытывает значительные побочные эффекты при использовании гормональных препаратов. Сообщается, что транексамовая кислота приводит к 50%-ному снижению менструальной кровопотери [35].

Исследования неоднократно демонстрировали, что повышенное местное воспаление связано с увеличением менструальной кровопотери. Провоспалительный цитокин TNF-α, а также фермент, участвующий в синтезе простагландинов ЦОГ-2, были значительно повышены в менструальной крови женщин с тяжелым менструальным кровотечением по сравнению с женщинами с нормальными менструациями [36, 37]. НПВС оказывают противовоспалительный эффект путем ингибирования циклооксигеназы, которая является ферментом, который катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксаны. Мефенамовая кислота является наиболее часто используемым в исследованиях НПВС для лечения и приводит к снижению кровопотери на 25–50% [35]. Другие НПВП показывают сходную эффективность [35]. Однако, несмотря на значительное снижение кровопотери, у 52% женщин, получавших мефенамовую кислоту в течение 2 месяцев, наблюдалась кровопотеря более 80 мл за цикл [35].

Как и антифибринолитические препараты, НПВС предлагают негормональное лечение для женщин, желающих забеременеть или избежать гормональных побочных эффектов, но имеют дополнительное преимущество

от болеутоляющих свойств. Побочные эффекты включают желудочно-кишечные эффекты, и эти препараты не подходят для тех женщин, которые ранее имели язвенную болезнь или у которых имеются расстройства коагуляции.

НПВП и антифибринолитические препараты могут использоваться вместе, но их следует прекратить через 3 месяца, если нет симптоматического улучшения. Если они полезны, их можно продолжать неограниченно и также можно использовать в качестве адъювантной терапии с гормональными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность в купировании АМК без анатомического субстрата, но уступают КОК. При хронических АМК средствами первой линии являются ВМС-ЛНГ и КОК, содержащие $Э_2$В/ДНГ, которые способствуют нормализации менструального цикла и объема менструальной кровопотери с доказанной эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fraser I.S., Critchley H.O., Broder M., Munro M.G. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(5): 383-90.
2. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive aged women. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 557. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(4): 891-896.
3. Matteson K.A., Abed H., Wheeler T.L., Sung V.W. et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(1): 13–28.
4. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 113(3): 3-13.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute of Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London: RCOG Press; 2007. UpDate 2018. Available at: http://www.nice.org.uk.
6. Ferin M. The Hypothalamic-Hypophyseal-Ovarian Axis and the Menstrual Cycle. Glob. libr. women's med. 2008 (ISSN: 1756-2228) [web] [viewed 31 August 2014] Available from: http://www.glowm.com.
7. Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A., Owens D., Lee C.A. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998; 351(9101): 485-9.
8. Munro M.G. Abnormal Uterine Bleeding. *Cambridge University Press*. 2010:978-0-521-72183-7.
9. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2016; 175(1): 12–23.
10. Toth M., Patton D.L., Esquenazi B., Shevchuk M., Thaler H., Divon M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol*. 2007; 57(5): 361-6.
11. Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(1): 31-44.
12. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000, Issue 4. Art. No.: CD000249. DOI: 10.1002/14651858. CD000249.
13. DeVore G.R., Owens O., Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol*. 1982; 59: 285-91.
14. Munro M.G., Mainor N., Basu R., Brisinger M., Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(4): 924–9.
15. Fraser I.S., Parke S., Mellinger U., Machlitt A. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16(4): 258–269.
16. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A. et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol*. 2011; 117(4): 777–787.
17. Farquhar C., Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Issue 7(4). Art. No.:CD000154.
18. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, Issue 1. Art. No.: CD000400.
19. Lethaby A., Irvine G.A., Cameron I.T. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 1. Art. No.: CD001016.
20. Kadir R.A., Lukes A.S., Kouides P.A., Fernandez H., Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril*. 2005; 84: 1352-1359.
21. Lethaby A., Hussain M., Rishworth J.R., Rees M.C. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 4. Art. No.: CD002126.
22. Leminen H., Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 413-421.
23. Shabaan M.M. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: A randomized clinical trial. *Contraception*. 2011 Jan; 83: 48.
24. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Fraser I.S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 777–87.
25. Abu Hashim H., Alsherbini W., Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception*. 2012; 85: 246–252.
26. Ahrendt H.J., Makalova D., Parke S., Mellinger U., Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009; 80(5): 436–44.
27. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Heavy menstrual bleeding [NICE clinical guideline 44]. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016. Access mode: https://www.nice.org.uk/.
28. ACOG practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet Gynecol. 2010;115:206–218.
29. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 49 с. [Menopausal hormone therapy and the preservation of the mature age women's health. Clinical guidelines (treatment protocol). M., 2015. 49 p.] (In Russ).
30. Grandi G., Napolitano A., Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12: 779–787.
31. Sitruk-Ware R., Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27: 13–24.
32. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8(Suppl 1): 3–63.
33. Dinger J., Minhb T.D., Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016; 94: 328–39.
34. Lethaby A., Irvine G., Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; (1) CD001016.
35. Maybin J.A., Critchley H.O.D. Medical management of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016; 12(1): 27–34.
36. Malik S., Day K., Perrault I., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF-alpha in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. Hum. Reprod. 2006; 21(8): 2158–2166.
37. Smith O.P., Jabbour H.N., Critchley H.O. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. Hum. Reprod. 2007; 22(5): 1450–1456.

В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

XV Московский городской съезд эндокринологов

Эндокринология столицы 2019

29-31 марта 2019

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XV Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2019», который состоится 29-31 марта 2019 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

Мероприятие проводится под патронатом

Московская ассоциация эндокринологов

Медицинская секция МООИ «Московская диабетическая ассоциация»

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ

В программе Съезда доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В мероприятиях XV Московского городского съезда эндокринологов (30 марта – 1 апреля 2018 г.) участвовало более 1 500 специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции Съезда были представлены 32 компании, информационную поддержку оказывали 19 изданий и электронных средств массовой информации.

В 2019 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Съезду и его тематике. В работе Съезда предполагается участие около 1600 медицинских специалистов.

В рамках Съезда организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Организована online-трансляция заседаний съезда

подробная информация на сайте www.imfd.ru

Организатор мероприятия:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Посещение заседаний Съезда по пригласительным билетам

Ждем Вас и желаем успешной работы!

Координаторы проекта:
Мезенова Елена, Котова Анна

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Сущевская, дом 25, корп. 1
Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27
E-mail: lena@imfd.ru, kotova@imfd.ru
www.imfd.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-174-177

Эндометриоз шейки матки – возможности решения проблемы

О.В. КАЧАЛИНА, А.А. КОРЕНЬКОВА
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Информация об авторах:

Качалина Ольга Владимировна – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(831) 439-09-43; e-mail: yander24@bk.ru
Коренькова Анна Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(831) 439-09-43.

РЕЗЮМЕ

Эндометриоз шейки матки – нередко встречающееся заболевание у молодых женщин, которое характеризуется появлением на влагалищной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу, и является одной из форм наружного генитального эндометриоза. В статье рассмотрены патогенетические механизмы развития данного заболевания с точки зрения возможности воздействия на них в ходе патогенетической терапии.

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз шейки матки, хроническое воспаление, физиохирургическое лечение, диеногест*

Для цитирования: Качалина О.В., Коренькова А.А. Эндометриоз шейки матки – возможности решения проблемы. *Медицинский совет*. 2018; 21: 174-177. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-174-177.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cervical endometriosis – solubility

Olga V. KACHALINA, Anna A. KORENKOVA
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 603005, Nizhnij Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1

Author credentials:

Kachalina Olga Vladimirovna – Dr. habil., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel .: +7 (831) 439-09-43; e-mail: yander24@bk.ru
Korenkova Anna Alexandrovna – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (831) 439-09-43.

ABSTRACT

Cervical endometriosis is a common disease in young women, which is characterized by the appearance of tissue on the vaginal part of the cervix, similar in structure to the endometrium and undergoing cyclic changes in accordance with the menstrual cycle, and is a form of external genital endometriosis. The article presents the pathogenetic mechanisms of this disease development in terms of possibility of exposure to them during pathogenetic therapy.

Keywords: *external genital endometriosis, endometriosis of the cervix uteri, chronic inflammation, physiotherapy, dienogest*

For citation: Kachalina O.V., Korenkova A.A. Cervical endometriosis – solubility. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 174-177. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-174-177.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Генитальный эндометриоз (ГЭ) является одним из наиболее распространенных женских пролиферативных заболеваний: согласно последним данным, эндометриозом во всем мире страдают примерно 176 млн женщин преимущественно репродуктивного возраста – каждая десятая [1, 2].

В России в структуре гинекологической патологии ГЭ занимает третье место (после воспалительных заболеваний и лейомиомы матки) [1].

Очевидно, что в возникновении этого мультифакторного заболевания задействованы многие сложные механизмы клеточного регулирования.

К настоящему времени не предложено единой концепции, полностью объясняющей патогенетические механизмы развития эндометриоза, существует несколько теорий его возникновения. Среди них можно выделить 6 основных: транспортную (имплантационную, трансплантационную, иммиграционную, лимфогенную, гематогенную и ятрогенную диссеминации); метапластическую; эмбриональную; гормональную; иммунологическую; генетическую [3–6].

Одной из разновидностей ГЭ является эндометриоз шейки матки.

Эндометриоз шейки матки – нередко встречающееся заболевание, характеризующееся появлением на влагалищной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу [7].

Не исключая всех вышеперечисленных причин появления эндометриоидных гетеротопий на влагалищной порции шейки матки, основной зачастую является проведенное хирургическое лечение. При этом любое физиохирургическое вмешательство само по себе может приводить как к развитию эндометриоза любой локализации [8, 9], так и к активизации его течения с усугублением клинической симптоматики [10].

Известно, что эндометриоидные импланты, в отличие от нормального эндометрия, обладают способностью фиксироваться и характеризуются избыточным синтезом простагландинов, локальной продукцией эстрогенов и цитокинов, которые, действуя синергично, способствуют дальнейшей имплантации эндометрия, формируя в дальнейшем эндометриоидные очаги [11, 12]. Повышенная активность в эндометриоидных гетеротопиях фермента ароматазы, метаболизирующей андрогены в эстрогены, обусловливает локальный гиперэстрогенизм [13].

Клетки эктопированного эндометрия под влиянием различных факторов роста, цитокинов и металлопротеиназ, обеспечивающих деградацию внеклеточного матрикса, приобретают способность «растворять» компоненты межуточной среды, чтобы «углубиться» в ткани [14]. Пролиферирующий эндометрий создает вокруг себя «активное» микроокружение, что и служит залогом его сохранения в нетипичном месте.

Быстрый рост эндометриоидного очага прямо зависит от ангиогенеза – врастания внутрь узла вновь образующихся сосудов из окружающих тканей, что обеспечивает поступление кислорода и питательных веществ [15]. Организация новых сосудов – важнейший механизм неоваскуляризации в тканях. Роль ангиогенеза в пролиферативных процессах репродуктивной системы женщины высока: эндометриоидные гетеротопии всегда имеют собственные сосудистые сплетения той или иной степени выраженности.

Для больных эндометриозом характерен неадекватный иммунный ответ: цитокиновый баланс смещен в направлении Th_1-реакции, что стимулирует пролиферацию цитотоксических лимфоцитов.

Согласно иммунной теории, эндометриоз сопровождается сбоем механизмов иммунной защиты организма [16]. Нарушается ответ макрофагов на эктопированный эндометрий, вследствие чего происходит его имплантация и пролиферация в нехарактерных локализациях.

Таким образом, у больных с эндометриозом воспалительные и иммунные ответы, ангиогенез и апоптоз изменены в сторону воспроизводства эндометриоидной ткани.

Однако в развитии эндометриоза ключевую роль играет не один фактор, а их сочетание, имеющее место при тяжелой преинвазивной эпителиальной цервикальной патологии, а физиохирургическое лечение создает условия, благоприятные для фиксации и имплантации эндометрия с формированием в дальнейшем эндометриоидных очагов [11, 12].

Глубокое понимание патогенеза этого состояния, роли эндокринных, иммунных и других факторов позволит в будущем повысить эффективность профилактики развития болезни после физиохирургического лечения цервикальных заболеваний.

Нами проведен анализ 310 случаев состояния шейки матки после физиохирургического лечения по поводу ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных состояний. 42 женщинам с LSIL была произведена биопсия шейки матки и коагуляция методом радиоволновой хирургии аппаратом «Сургитрон». 268 пациенткам выполнена электрорадиоволновая конизация шейки матки аппаратом «Фотек» с последующим выскабливанием цервикального канала. В 16,4% случаев при контрольном обследовании, включающем гинекологический осмотр и ОКТ-кольпоскопию, нами выявлен эндометриоз шейки матки.

Клиническая картина эндометриоза шейки матки характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной активности.

Для эндометриоза шейки матки наиболее характерны пред- и постменструальные кровянистые выделения из половых путей, которые нередко являются первой и единственной жалобой пациентки. Болевой синдром, бесплодие при поражении эндометриозом только влагалищной части шейки матки, как правило, отсутствуют [17]. Лишь при прорастании гетеротопий в канал шейки матки или при сочетании эндометриоза шейки матки с другими локализациями эндометриоза возникают тянущие боли внизу живота различной интенсивности в различные дни менструального цикла, боли при половых контактах, бесплодие. В некоторых случаях клинические проявления отсутствуют [18].

В настоящее время всем пациенткам с клинически активными формами эндометриоза шейки матки, развившегося после физиохирургического воздействия для купирования клинической симптоматики, мы считаем целесообразным назначать медикаментозное лечение.

Согласно клиническим рекомендациям ESHRE [19] и РОАГ [20] по ведению больных эндометриозом, заболевание следует рассматривать как хроническое, требующее планового лечения в течение всей жизни. Терапия по возможности должна быть консервативной, при этом рекомендуется монотерапия гестагенами (внутрь, внутримышечно или подкожно) в качестве препаратов первой линии лечения эндометриоза. Лишь при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 месяцев следует решить вопрос о целесообразности оперативного вмешательства или назначении второй линии терапии – агонистов гонадотропин-релизинг гормона. В рекомендациях ESHRE указано, что применение препаратов должно быть длительным – до наступления беременности, менопаузы или стойкой ремиссии (более 6 месяцев без симптомов). В этих условиях безопасность и качество жизни являются первостепенными [19]. Назначение гестагенов при эндометриозе регламентировано Порядком оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» МЗ РФ [21]. Их назначение в качестве терапии первой линии лечения эндометриоза мониторирует согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ с уровнем достоверности доказательств 1b и убедительности рекомендаций А [20].

Для лечения клинически активного эндометриоза шейки матки мы применяем диеногест.

Диеногест относится к прогестагенам четвертого поколения, сочетает в себе свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона и, таким образом, характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием негативных метаболических эффектов, высокой биодоступностью при приеме внутрь, обладает антиандрогенным и антипролиферативным эффектом, умеренным ингибирующим действием на секрецию гонадотропинов [22, 23].

Действие диеногеста реализуется за счет нескольких биологических механизмов.

1. Умеренное угнетение секреции гонадотропинов приводит к снижению уровня эстрадиола [24]. При постоянном приеме диеногест индуцирует гипоэстрогенный и гиперэстрогенный локальный статус, вызывая децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эктопированной эндометриальной ткани.
2. Уменьшение пролиферации эндометриоидной ткани, ингибирование активности ароматазы, снижение локальной выработки эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях [13].
3. Подавление локального ангиогенеза, что затрудняет кровоснабжение вновь образованных очагов и вызывает их апоптоз [25].
4. Локальное противовоспалительное действие за счет уменьшения уровня провоспалительных факторов, показанное в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [26].

Дополнительным аспектом патогенетической терапии эндометриоза диеногестом является его участие в ингибировании внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (отвечает за рост и пролиферацию клеток), индукции аутофагии (способ утилизации ненужных клеток или органелл) и, как следствие, активации апоптоза эндометриоидных клеток в эктопированном очаге [27].

В недавно проведенных исследованиях в экспериментальной модели на мышах диеногест показал свое дополнительное преимущество. Зарубежные исследователи представили его потенциальную протективную противоопухолевую активность в отношении злокачественной трансформации эндометриоза в рак [28].

Особого внимания заслуживают пациентки с сочетанием тяжелых преинвазивных цервикальных состояний и эндометриоза. Учитывая абсолютную необходимость выполнения хирургического лечения и высокую вероятность как усугубления течения, так и возникновения шеечной локализации, вмешательство целесообразно проводить на фоне терапии диеногестом 2 мг в сутки и продолжать лечение исходя из клинической целесообразности, но не менее шести месяцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дамиров М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом, практическое руководство. М.: БИНОМ, 2015. 112 с. [Damirov M.M. Modern tactics of management of patients with adenomyosis, a practical guide. M.: BINOM, 2015; 112 p.] (In Russ).
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Москва, 2013. [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines. Moscow, 2013] (In Russ).
3. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1993. [Ishchenko A.I. Pathogenesis, clinic, diagnosis and surgical treatment of common forms of genital endometriosis. Synopsis of a thesis ... dr. habil. M. 1993] (In Russ).
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006. 411 с. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. M.: Medicine; 2006. 416 p.] (In Russ).
5. Адамян Л.В., Спицин В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 1998. 120 с. [Adamyan L.V., Spitsin V.A., Andreeva E.N. Genetic aspects of gynecologic diseases. M.: Medicine, 1998. 120 p.] (In Russ).
6. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007; 3: 52-61. [Pashkov V.M., Lebedev V.A. Modern understanding of the etiology and pathogenesis of genital endometriosis. *Gynecology, obstetrics and perinatology issues.* 2007; 3: 52-61] (In Russ).
7. Гинекология: Учебник. Под ред. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, с. 192. [Gynecology: Textbook. Edited by Saveljeva G.M., Breusenko V.G. M.: GEOTAR-Media. 2012, 192 p.] (In Russ).
8. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. Спб.: НЛ, 2002. 452 с. [Baskakov V.P., Tsvelev Yu.V., Kira E.F. Endometrial disease. SPb.: Publisher N-L, 2002. 452 p.] (In Russ)
9. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин. М.: «БИНОМ-Пресс», 2010. 192 с. [Damirov M.M. Genital endometriosis is a disease of active and business women. M.: Binom-Press; 2010. 192 p.] (In Russ).
10. Суханова А.А. Генитальный эндометриоз. Оптимизация лечения патологии шейки матки у женщин. *Репродуктивная медицина.*

2015; 1-2: 38-42. [Sukhanova A.A. Genital endometriosis. Optimization of treatment of cervical pathology in women. *Reproductive medicine*. 2015; 1-2: 38-42.] (In Russ).
11. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am. J. Obstet. Gynecol. 1927; 14: 422-469.
12. Barbieri R.L. Endometriosis and the estrogen threshold theory. J. Repord. Med. 1998; 43(3): 268-279 [PMID: 19144942].
13. Апетов С.С., Апетова В.В. Этиопатогенетические аспекты терапии эндометриоза. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017; 3(39): 91-98. [Apetov S.S., Apetov V.V. Etiopathogenetic aspects of endometriosis therapy. StatusPraesens. *Gynecology, obstetrics, barren marriage*. 2017; 3 (39): 91-98.] (In Russ).
14. Amalinei C., Caruntu I.D., Giusca S.E., Balan R.A. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom. J. Morphol. Embriol*. 2010; 51: 215-228. [PMID: 20495735].
15. Maybin J.A., Critchley H.O., Jabbour H.N. Inflammatory pathways in endometrialdisorders. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2011; 335: 42-51.
16. Tariverdian N., Rucke M., Szekeres-Bartho J. e al. Neuroendocrine circuitry and endometriosis: progesterone derivative dampens corticotropin-releasing hormone-induced inflammation by peritoneal cells in vitro. *J. Mol. Med*. 2010; 88(3): 267-278.
17. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 104 с. [Ishchenko A.I., Kudrina E.A. Endometriosis: diagnosis and treatment. M: GEOTAR-MED, 2002. 104 p.] (In Russ).
18. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с. [Out-patient and ambulatory care guideline in obstetrics and gynecology, edited by V.E. Radzinskiy, M.: GEOTAR-Media, 2014. 944 p.] (In Russ).
19. Dunselman G.A., Vermeulen N., Beker. C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al.; European Sosiety of Human Reprodution and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod*. 2014; 29(3): 400-14.
20. Адамян Л.В., ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013. [Adamyan L.V., ed. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for managing patients. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2013.] (In Russ).
21. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. От 12.01.2016) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 №27960). [Order of the Ministry of Health of Russia dated 01.11.2012 No. 572n (ed. Dated January 12, 2016) "On approval of the procedure for providing medical care in the profile "obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 02.04.2013 No. 27960).] (In Russ).
22. Oettel M., Carol W., Elger W., Kaufmann G., Moore C., Romer W., Klinger G., Schneider B., Schroder J., Sobek L., Walter F., Zimmermann H. A 19-norprogestin without 17(alpha)-ethinyl group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view, *Drugs of Today*. 1995, 31(7): 517–36.
23. Klipping C., Duijkers I., TA F., SF K, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertility and Sterility*. 2010, 94(suppl 1, 4): S181, Abstract P-304.
24. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008; 73(2): 222-231.
25. Miyashita M., Koga K., Takamura M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol. Endocrinol*. 2014; 30(9): 644-648.
26. Tatsumi H., Kitawaki J., Tanaka K. et al. Lack of stimulatory effect of dienogest on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule01 by endothelial cell as compared with other synthetic progestins. *Maturitas*. 2002; 42(4): 287-294.
27. Choi J., Jo M., Lee E., Lee D.Y., Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil. Steril*. 2015; 104(3): 655–664.
28. Saito F., Tashiro H., Yamaguchi M., Honda R., Ohba T., Suzuki A., Katabuchi H. Development of a mouse model for testing therapeutic agents: The anticancer effect of dienogest on endometrial neoplasms. *Gynecol. Endocrinol*. 2016; 32(5): 403–407.

СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» №13 ЗА 2018 ГОД

	Название		Номера страниц	Количество страниц	Авторы
1	Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности	печат.	Медицинский совет. 2018; 13: 27-32. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-27-32	6	Хачатрян З.В. Ломова Н.А. Хачатурян А.А. Кан Н.Е. Тютюнник В.Л.
2	Применение фолатов в профилактике задержки роста плода при беременности	печат.	Медицинский совет. 2018; 13: 65-67. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-65-67	3	Кан Н.Е. Хачатрян З.В. Тютюнник В.Л. Ломова Н.А. Донников А.Е.
3	Профилактика задержки роста плода при беременности	печат.	Медицинский совет. 2018; 13: 86-89. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-86-89	4	Ломова Н.А. Хачатрян З.В. Мантрова Д.А. Хачатурян А.А. Кан Н.Е. Тютюнник В.Л.

Работы выполнены при поддержке гранта президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ № НШ-4566.2018.7.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-178-182

Пептиды предстательной железы

В КОРРЕКЦИИ ПАТОСПЕРМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

Л.Е. БЕЛЫЙ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»: 432017, Российская Федерация, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Информация об авторе

Белый Лев Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии, урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»; тел.: +7 (917) 605-97-19; e-mail: lbely@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение эффективности простатических биопептидов в составе комплексной терапии патоспермии у мужчин с хроническим бактериальным простатитом. Для подтверждения наличия заболевания выполняли микроскопическое и бактериологическое исследование секрета предстательной железы. Результаты спермограммы интерпретировались в соответствии с нормативными значениями показателей эякулята, рекомендованными ВОЗ в 2010 г. Все пациенты, в зависимости от проводимой терапии, были разделены на 2 группы. Пациенты обеих групп получали стандартную 4-недельную консервативную терапию (антибиотики, α-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные средства). После окончания курса стандартной терапии пациенты первой группы (31 чел.) с целью коррекции патоспермии в течение последующих 4 недель получали стандартное количество антиоксидантов. Пациентам второй группы (37 чел.), наряду с антиоксидантами, назначали ректальные суппозитории простаты экстракта, по 1 суппозиторию 1 раз в день. Установлено, что для коррекции патоспермии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом требуется длительная медикаментозная терапия. Стандартная консервативная терапия, включающая антибиотики, α-адреноблокаторы и нестероидные противовоспалительные средства, не приводит к значимому улучшению ключевых параметров эякулята. Применение биопептидов предстательной железы позволяет улучшить качественные и количественные характеристики подвижности сперматозоидов, что является ценным результатом терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом, имеющих репродуктивные планы.

Ключевые слова: *хронический простатит, астенозооспермия, патоспермия, биопептиды предстательной железы, простаты экстракт, спермограмма*

Для цитирования: Белый Л.Е. Пептиды предстательной железы в коррекции патоспермии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Медицинский совет.* 2018; 21: 178-182. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-178-182.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prostatic peptides

FOR THE CORRECTION OF PATHOSPERMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Lev E. BELIY
Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Ulyanovsk State University»: 42 Lva Tolstogo Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

Author credentials:

Beliy Lev Evgenievich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Traumatology and Orthopedics, Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ulyanovsk State University»; tel. +7(917) 605-97-19 ; e-mail: lbely@yandex.ru

ABSTRACT

The study aims to assess the effectiveness of prostatic biopeptides in the comprehensive treatment of prospermia in men with chronic bacterial prostatitis. Microscopic and bacteriological examination of the prostate gland secretion was performed in order to confirm the presence of the disease. The findings of spermograms were interpreted according to the reference values of the ejaculate parameters recommended by WHO in 2010. All patients were divided into 2 groups depending on the therapy. The patients in both groups received the standard 4-week nonsurgical therapy (antibiotics, α-blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs). After completing the course of standard therapy, patients of Group 1 (31 people) received a standard amount of antioxidants for the following 4 weeks to correct prospermia. In addition to antioxidants, the patients of Group 2 (37 people) were assigned to rectal administration of prostate extract suppositories, one suppository once a day. It has been established that the long-term drug therapy is required for the correction of prospermia in patients with chronic bacterial prostatitis. The standard nonsurgical therapy consisting of antibiotics, β-blockers and nonsteroidal anti-inflammatory drugs does not lead to a significant improvement in the key ejaculate parameters. The use of prostatic biopeptides improves the qualitative and quantitative characteristics of sperm motility, which is a valuable result of therapy for patients with chronic bacterial prostatitis, who make reproductive life plans.

Keywords: *chronic prostatitis, asthenozoospermia, patospermia, prostatic biopeptides, prostate extract, spermogram*

For citing: Beliy L.E. Prostatic peptides for the correction of pathospermia in patients with chronic bacterial prostatitis. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 178-182. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-178-182.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП) [1] является распространенным заболеванием и чаще всего сопровождается симптомами нижних мочевых путей. Заболевание можно считать сложной андрологической проблемой, затрагивающей мужчин всех возрастов и рас, снижающей качество жизни на всем ее протяжении [2]. ХП уверенно занимает четвертое место в двадцатке наиболее распространенных заболеваний в США [3]. Существует мнение, что истинная распространенность заболевания в мужской популяции гораздо выше [4].

У большинства пациентов с ХП имеют место различной степени выраженности расстройства мочеиспускания, рецидивирующая инфекция мочевых путей, сексуальные расстройства. Существуют доказательства патогенетической связи [5] между мужским бесплодием и простатитом.

Нужно признать, что на сегодняшний день единой общепризнанной и отвечающей всем условиям классификации простатита не существует. Наиболее удобной и, соответственно, самой распространенной является классификация Национального института здоровья США (NIH), предложенная в 1995 г. [6].

Если говорить о хроническом бактериальном простатите (ХБП), то его диагностика базируется на обнаружении лейкоцитов в секрете простаты, сперме или моче, положительных результатах микробиологических и культуральных исследований. [7].

Особую актуальность приобретает проблема лечения ХП, сопровождающегося патоспермией. Известно, что миграция лейкоцитов в воспалительный очаг является инструментом реализации защитных механизмов [8], однако лейкоциты могут стать источником аллергических и аутоиммунных реакций и тем самым поддерживать хронический воспалительный процесс в простате. Кроме того, лейкоцитам отводится особая патогенетическая роль в формировании патоспермии – накопление значительного количества активных форм кислорода, продуцируемых лейкоцитами в ответ на инфекцию и воспаление, определяет повреждение клеточных мембран, органелл и ДНК сперматозоидов [9]. Повышение уровня активных форм кислорода в сперме мужчин, страдающих воспалительными заболеваниями мужских гонад и добавочных половых желез, по мнению ряда исследователей, неразрывно связано с лейкоцитоспермией. К.Л. Локшин (2017), выполнив анализ более 600 работ, опубликованных в базе данных Pubmed в период с 2014 по 2016 г. и посвященных исследованию простатита и синдрома хронической тазовой боли у мужчин, указывает, что проведенные систематические обзоры свидетельствуют о наличии корреляции между хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли и патоспермией [10].

Лечение ХП обычно ориентировано на нивелирование симптомов болезни [11–13]. Этиопатогенез заболевания, собственно, и определяет спектр лекарственных средств, используемых в лечении хронического простатита. Терапевтическая концепция должна включать в себя устранение инфекционного агента, нормализацию иммунного статуса, регрессию воспалительных изменений и восстановление функциональной активности простаты [14]. Ведущую роль в схемах комплексной терапии ХБП отводят антибактериальным препаратам. Однако нельзя не согласиться с мнением, что одна лишь антибиотикотерапия зачастую оказывается малоэффективной. Кроме того, в течении инфекционного простатита наступает такой момент, когда под влиянием антибиотикотерапии возбудители исчезают, а воспалительный процесс в простате продолжается [8]. Этот факт диктует необходимость назначения дополнительных препаратов, оказывающих влияние на другие звенья патогенеза, уменьшая воспалительную экссудацию в ткани простаты, нормализуя микроциркуляцию, тонус гладкомышечных волокон, иммунный статус.

Наряду с назначением антибактериальных средств, современная консервативная терапия [13, 15] включает применение α-адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных средств, физиотерапию, в некоторых случаях в терапевтические программы включают нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты и т. д.

Лечение ХП, сопровождающегося патоспермией, является еще более сложной задачей, поскольку длительные курсы антибактериальной терапии и использование ряда других средств патогенетической терапии могут вести к еще большему ухудшению показателей оплодотворяющей способности спермы. В современной литературе доступен ряд экспериментальных и клинических исследований, в которых продемонстрировано негативное влияние антибактериальных препаратов на сперматогенез [16, 17]. Именно поэтому для лечения подобной категории пациентов необходимо использование лекарственных средств, позволяющих купировать воспалительный процесс в предстательной железе, улучшить физико-химические и биохимические характеристики секрета простаты и в то же время оказывающих позитивное влияние на сперматогенез.

При нарушениях в составе эякулята у мужчин с ХП терапия должна быть нацелена на:

1) редукцию или эрадикацию патогенных микроорганизмов в простатическом секрете и эякуляте;
2) нивелирование лабораторных показателей воспаления;
3) улучшение показателей фертильности эякулята [18].

Перспективным и активно изучаемым направлением консервативной терапии воспалительного процесса в предстательной железе является использование цитомединов. Цитомедины – это особая группа активных веществ, получаемая из тканей животных. Впервые они были получены в 70-х годах прошлого столетия советскими учеными В.Х. Хавинсоном и В.Г. Морозовым. Исследователи выделили из тимуса телят пептиды, способные регулировать деятельность иммунной системы. Именно В.Х. Хавинсон и В.Г. Морозов предложили именовать пептидные биорегуляторы цитомединами – от греческого «citos» и латинского «mediator». Проста-

тические пептиды были получены в 80-х годах XX века из предстательной железы крупного рогатого скота и представляли собой комплекс пептидов с молекулярной массой около 10 000 Да. Впоследствии были выделены пептиды с молекулярной массой, не превышающей 5 000 Да. Из ткани предстательной железы пептиды получают путем жесткого кислотного гидролиза, глубоко разрушающего клеточные структуры, что позволяет говорить о нивелировании молекулярной видоспецифичности. Полученные биопептиды практически полностью лишены антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов [19]. Цитомедины оказывают органотропное действие на предстательную железу, т.е. влияют на процессы дифференцировки в популяции клеток, из которых они были выделены. Простатическим биопептидам свойственна противовоспалительная активность, приводящая к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации ткани простаты, усилению синтеза антигистаминовых и антисеротониновых антител, нормализации секреторной функции эпителиальных клеток, увеличению количества лецитиновых зерен в простатическом секрете. Простатические пептиды способны оказывать влияние на свертывающую систему крови и агрегацию тромбоцитов, повышать антиагрегационную активность сосудистой стенки, усиливать фибринолитическую активность крови [20]. Антиагрегантная активность способствует уменьшению отека, улучшению микроциркуляции в предстательной железе. Наряду с вышеперечисленными эффектами, простатическим пептидам, как и любому из пептидных регуляторов, выделенных из других органов, свойственны иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие.

Целью исследования стало изучение эффективности простатических биопептидов в составе комплексной терапии патоспермии у мужчин с хроническим бактериальным простатитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 68 пациентов с хроническим бактериальным простатитом, сопровождающимся различного рода нарушениями оплодотворяющей способности спермы. В соответствии с рекомендациями NIH (1995), диагноз ХБП ставился на основании наличия соответствующих клинических симптомов, исследования количества лейкоцитов в секрете простаты и бактериологических исследований.

Критериями включения в исследование были:

- наличие соответствующих клинических симптомов;
- обнаружение повышенного количества лейкоцитов в секрете простаты;
- положительные результаты бактериологического исследования секрета простаты;
- наличие патоспермии при исследовании эякулята.

Критериями исключения в исследовании были:

- сопутствующие воспалительные процессы органов мошонки, уретры, а также наличие варикоцеле;
- острый бактериальный простатит.

Все пациенты, в зависимости от проводимой терапии, были разделены нами на 2 группы. Пациенты обеих групп получали стандартную консервативную терапию, включающую применение антибиотиков, α-адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов. Длительность курса лечения составила 4 недели. После окончания курса стандартной терапии пациенты первой группы (группу составил 31 человек, средний возраст составил 26,9 ± 4,3 лет) с целью коррекции патоспермии в течение последующих 4 недель получали стандартные количества аргинина, карнитина, коэнзима Q10, карнозина, селена, цинка, витаминов А и Е. Пациентам второй группы (группу составили 37 человек, средний возраст составил 27,2 ± 3,9 лет), наряду с обозначенным антиоксидантным комплексом, назначали ректальные суппозитории простаты экстракта, по 1 суппозиторию 1 раз в день. Длительность курса также составила 4 недели.

Для подтверждения инфекционно-воспалительного процесса выполняли микроскопическое исследование секрета предстательной железы и его бактериологическое исследование.

Для оценки фертильности сперму получали путем мастурбации, период полового воздержания составил от 3 до 5 суток. Исследование эякулята проводилось трехкратно – до стандартной консервативной терапии, после ее окончания, а также после окончания всей терапевтической программы. Оценивались такие параметры, как pH, объем, вязкость эякулята. Агглютинация, концентрация, подвижность (прогрессивное движение – PR, непрогрессивное движение – NP, неподвижные формы – IM), морфология сперматозоидов оценивалась в соответствии с рекомендациями ВОЗ в 5-м издании («WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», 2010). Проводился MAR(IgG)-тест (mixed agglutination reaction), представляющий собой исследование доли нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству сперматозоидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании эякулята было установлено, что у большинства пациентов имела место астенозооспермия (86,8%), олигозооспермия наблюдалась в 13,2% случаев, тератозооспермия в 38,2% случаев. Часто наблюдались сочетанные нарушения концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов.

В первой группе до начала консервативной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил 2,29 ± 0,52 мл, pH 7,87 ± 0,16, вязкость 4,21 ± 0,30 см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 38,82 ± 2,76 млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 11,34 ± 4,14%, NP 20,11 ± 3,17%, IM 68,35 ± 7,17%. Астенозооспермия наблюдалась в 90,3% случаев, олигозооспермия – в 12,9% случаев. Тератозооспермия имела место в 38,7% случаев. Нормальные морфологиче-

ские формы до лечения составляли 4,33 ± 0,54%. Через 30 суток после окончания традиционной консервативной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил 3,78 ± 0,70 мл, pH 7,37 ± 0,12 (p<0,02), вязкость 2,34 ± 0,43 см (p<0,01), средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 36,26 ± 4,12 млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 18,55 ± 3,03%, NP 18,22 ± 2,88%, IM 63,30 ± 5,15%. Олигозооспермия сохранилась у тех же пациентов. Доля пациентов с астенозооспермией незначительно уменьшилась и составила 83,9%. Тератозооспермия наблюдалась в 32,3% случаев. Доля сперматозоидов, соответствующих морфологической норме, в среднем составила 5,63 ± 0,84%.

Во второй группе до начала консервативной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил 2,74 ± 0,66 мл, pH 7,90 ± 0,13, вязкость 3,71 ± 0,44 см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 42,74 ± 4,12 млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 15,18 ± 5,3%, NP 26,66 ± 5,22%, IM 58,21 ± 6,57%. Астенозооспермия наблюдалась в 83,7% случаев, олигозооспермия в 13,5% случаев. Тератозооспермия наблюдалась в 37,8% случаев. Нормальные морфологические формы до лечения составляли 4,04 ± 0,76%. После окончания комплексной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил 3,59 ± 0,91 мл, pH 7,45 ± 0,16 (p<0,05), вязкость 2,06 ± 0,21 см (p<0,002), средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 34,33 ± 5,66 млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 19,85 ± 3,82%, NP 16,38 ± 3,01%, IM 63,75 ± 8,68%. Частота астенозооспермии уменьшилась и составила 75,7%. Олигозооспермия, как и в случае с первой группой, сохранилась у тех же пациентов. Тератозооспермия имела место в 32,4% случаев. Нормальные морфологические формы в среднем составляли 6,12 ± 0,84%.

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что достоверного изменения ключевых параметров эякулята не произошло. Не было обнаружено связи между нормализацией микроскопической картины простатического секрета и качеством эякулята, что указывает на более тонкие и долгосрочные механизмы влияния воспалительного процесса в мужской половой системе на фертильность. Можно лишь констатировать некоторое недостоверное увеличение объема эякулята и достоверное снижение его вязкости и pH, что можно связать с купированием воспалительных изменений в простате и нивелировании простатической секреторной дисфункции.

Спустя еще 4 недели, после окончания курса антиоксидантной терапии у пациентов первой группы при исследовании эякулята были получены несколько иные результаты: объем эякулята составил 3,57 ± 0,61 мл, pH 7,40 ± 0,13, вязкость 1,43 ± 0,26 см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 55,17 ± 3,79 (p<0,002) млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 21,33 ± 4,17%, NP 17,81 ± 4,76%, IM 61,75 ± 6,22%. Астенозооспермия имела место у ²/₃ пациентов. Частота встречаемости тератозооспермии не изменилась. Нормальные морфологические формы составляли 7,11 ± 1,06%. Олигоспермия имела место лишь в 6,5% случаев.

Во второй группе после окончания комплексной терапии (антиоксидантный комплекс и ректальные суппозитории простаты экстракта) в эякуляте мы наблюдали следующую картину: объем эякулята составил 3,82 ± 0,64 мл, pH 7,31 ± 0,24, вязкость 1,12 ± 0,41 см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила 62,88 ± 7,45 млн/мл (p<0,005). Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR 30,27 ± 3,15%, NP 8,12 ± 1,33% (p<0,02), IM 61,43 ± 6,77%. Прослежена схожая с первой группой тенденция к достоверному увеличению концентрации сперматозоидов в эякуляте, уменьшению астенозооспермии – 59,4%. Олигоспермия уменьшилась и наблюдалась лишь в 6,5% случаев. Количество сперматозоидов нормальной морфологической формы составило 4,43 ± 0,52%. Тератозооспермия наблюдалась в 32,4% случаев.

Анализ полученных после второго курса консервативной терапии результатов демонстрирует, что ожидать быстрой коррекции имеющихся нарушений сперматогенеза при воспалительном процессе в простате не приходится, и, очевидно, необходима длительная медикаментозная терапия, нивелирующая влияние воспаления на качество спермы. Однако введение в схемы медикаментозной терапии биопептидов предстательной железы позволяет достигать более существенных сдвигов при коррекции астенозооспермии сперматозоидов. Результаты исследования демонстрируют, что при комбинированном применении антиоксидантов и биопептидов простаты доля непрогрессивно подвижных сперматозоидов уменьшилась вдвое, а доля прогрессивно подвижных сперматозоидов выросла на 60%, что, несомненно, повышает фертильный потенциал. Очевидно, это связано с нивелированием биопептидами предстательной железы повреждающего воздействия воспаления на сперматозоиды.

ВЫВОДЫ

1. Для коррекции патоспермии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом требуется длительная медикаментозная терапия.
2. Стандартная консервативная терапия хронического бактериального простатита, включающая антибиотики, α-адреноблокаторы и нестероидные противовоспалительные средства, не приводит к значимому улучшению ключевых параметров эякулята.
3. Применение биопептидов предстательной железы (препарат простаты экстракта в форме суппозиториев) в сочетании с антиоксидантной терапией увеличивает концентрацию, улучшает подвижность сперматозоидов, что является ценным результатом терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом, имеющих репродуктивные планы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schaeffer E.M. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *J Urol*. 2017; 198: 1190.
2. Le B., Schaeffer A.J. Chronic prostatitis. *Clin Evid*. 2011; 5823: 406–409.
3. Cheng I., Witte J.S., Jacobsen S.J., et al. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the california men's health study. *PLos One*. 2010; 5: e8736.
4. Sharp V.J., Takacs E.B., Powell C.R., et al. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010; 82: 397–406.
5. Wagenlehner F.M., van Till J.W., Magri V., et al. National institutes of health chronic prostatitis symptom index (nih-cpsi) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*. 2013;63: 953–959.
6. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic proststitis workshop. Bethesda. Maryland. 1995.
7. Nickel J.C., Nigro M., Valiquette L., et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology*. 1998; 52: 797–802.
8. Конопля А.И., Шатохин М.Н., Гаврилюк В.П. Иммунологические проблемы хронического простатита. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015; 2: 29–34. [Konoplya A.I., Shatokhin M.N., Gavrilyuk V.P. Immunological problems of chronic prostatitis. *Immunopatologia, Allergologia, Infektologia*. 2015; 2: 29–34.] (In Russ).
9. Alshahrani S., McGill J., Agarval A. Prostatitis and male in fertility. *Journal of reproductive immunology*. 2013; 100(1): 30–36.
10. Локшин К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? *Вестник урологии*. 2017; 5(4): 69–78. [Lokshin K.L. Prostatitis: what's new and useful in fundamental and clinical studies? *Vestnik Urologii*. 2017; 5 (4): 69–78.] (In Russ).
11. Wagenlehner F.M., Diemer T., Naber K.G., Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia*. 2008; 40(2): 100–104.
12. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 355(16): 1690–1698.
13. Nickel J.C. The three as of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers and anti-inflammatories. What is the evidence? *BJU Int*. 2004; 94: 1230–1233.
14. Сегал А.С. Диагностика и лечение хронического простатита. *РМЖ*. 2003; 11(8):453–456. [Segal A.S. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis. *RMJ*. 2003; 11 (8): 453–456.] (In Russ).
15. Ogura K., Sengiku A., Miyazaki Y., et al. 1091 effects of add-on mirabegron on storage symptoms in men with lower urinary tract symptoms receiving alpha-1 blocker therapy. *Eur Urol. Suppl*. 2003; 12: e1091.
16. Andreessen R., Sudhoff F., Borgmann V., Nagel R. Results of ofloxacin therapy in andrologic patients suffering from therapy-requiring asymptomatic infections. *Andrologia*. 1993; 25(6): 377–383.
17. Zobeiri F., Salami S., Sadrkhanlou R., Peirouvi T. Role of mitochondria in ciprofloxacin-induced apoptosis in murine sperm cells. *Reprod Sci*. 2013; 20(9): 1090–1095.
18. Weidner W., Ludwig M., Miller J. Therapy in male accessory gland infection – what is fact, what is fiction? *Andrologia*. 1998; 30(suppl 1): 87–90.
19. Карпов Е.И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов. *РМЖ*. 2017; 27: 1992–1996. [Karpov E.I. A modern view on the treatment of lower urinary tract syndrome: cytomedines as a drug class. *RMJ*. 2017; 27: 1992-1996.] (In Russ).
20. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: Медицина для всех, 2006, 112 с. [Tkachuk V.N. Chronic prostatitis. M.: Medicine for everybody, 2006, 112 p.] (In Russ).

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



• УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА *(С 2002 ГОДА)*

• АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА

• ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА *(ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)*

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Реклама

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год**.

Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2019 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России» индекс **88144**

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России» индекс **П5802**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде: (8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука», тел. (495) 787-38-73, 152-54-81, www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г. Киров, тел. (8332) 37-72-11

ООО «Урал-пресс», (филиалы в 52 регионахРоссии), тел. (495) 789-86-36, www.ural-press.ru

ООО «Руспресса», тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ», тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: **www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,** на выставках и семинарах, e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00

К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.

Руководитель предприятия _____(Макарова Е.Н.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ WWW.MED-SOVET.PRO

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-184-191

Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин

Л.А. СИНЯКОВА, И.В. КОСОВА, Я.И. НЕЗОВИБАТЬКО
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах:

Синякова Любовь Александровна – д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(910) 438-86-27; e-mail: L.a.sinyakova@mail.ru

Косова Инга Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kosovainga@mail.ru

Незовибатько Яков Игоревич – аспирант кафедры урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Инфекции нижних мочевых путей представляют в настоящее время актуальную клиническую и социальную проблему в связи с высокой распространенностью, необходимостью междисциплинарного подхода к диагностике и лечению, выраженностью сочетания нарушений мочеиспускания с диспареунией, что приводит к отказу от половой жизни, нарушениям детородной функции. Своевременная и адекватная диагностика нарушений мочеиспускания у женщин с выявлением факторов риска, сопутствующих заболеваний, возбудителей позволяют подобрать рациональную, в первую очередь необходимую антибактериальную терапию, способствующую не только избавлению пациентки от симптомов заболевания, но и препятствующую переходу заболевания в хроническую форму.

Ключевые слова: *неосложненные инфекции нижних мочевых путей, кишечная палочка, антибактериальная терапия*

Для цитирования: Синякова Л.А., Косова И.В., Незовибатько Я.И. Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин. *Медицинский совет.* 2018; 21: 184-191. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-184-191.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of lower urinary tract infections in women

Lyubov A. SINYAKOVA, Inga. KOSOVA, Yakov I. NEZOVIBATKO
Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, bdg. 1

Author information:

Sinyakova Lyubov Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Surgical Andrology of the Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(910) 438-86-27; e-mail: L.a.sinyakova@mail.ru

Kosova Inga Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Urology and Surgical Andrology of the Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kosovainga@mail.ru

Nezovibatko Yakov Igorevich is a post-graduate student at the Department of Urology and Surgical Andrology of the Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Lower urinary tract infections are currently an actual clinical and social problem due to the high prevalence, the need for an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment, the severity of the combination of disorders of urination and dyspareunia, which leads to the rejection of sexual life, violations of childbearing function. Timely and adequate diagnosis of urinary disorders in women with the identification of risk factors, concomitant diseases, pathogens allow to select a rational, primarily necessary antibacterial therapy that contributes not only to the patient's getting rid of symptoms of the disease, but also prevents the transition of the disease into a chronic form.

Keywords: *uncomplicated lower urinary tract infections, E. coli, antibacterial therapy*

For citation: Sinyakova L.A., Kosova I.V., Nezovibatko Y.I. Treatment of lower urinary tract infections in women. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 184-191. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-184-191.

Conflict of interest: The authors state that there is no conflict of interest.

Проблемы, возникающие на стыке врачебных специальностей, – одни из самых сложных: каждый врач считает себя ответственным за диагностику и лечение строго определенного перечня заболеваний, касающихся конкретной системы организма. Принцип «лечить нужно не болезнь, а больного» давно превратился в декларацию: на практике ему мало кто следует. Если учесть, что далеко не каждая пациентка представляет себе, «какому доктору на что жаловаться», на поиск вполне очевидных решений могут уйти месяцы и годы. Одна из таких ситуаций – дизурические расстройства, возникающие хотя бы раз в жизни у каждой женщины [1].

В большинстве случаев неосложненные инфекции нижних мочевых путей (НИНМП) – моноинфекции, вызванные эндогенной микрофлорой, самый частый возбудитель неосложненных инфекций мочевых путей – уропатогенные штаммы кишечной палочки (E. coli), на долю которой приходится 75% случаев последних, за ней следуют другие представители энтеробактерий – Klebsiella pneumoniae (6%) и Proteus mirabilis (2%); Staphylococcus saprophyticus и Enterococcus spp. отвечают за 6 и 5% соответственно [2].

Неосложненный цистит определяется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин пременопаузального возраста, у которых не выявлено анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний (EAU 2017).

Для установления достоверного диагноза *неосложненный цистит* необходимо наличие:

- ⩾ 2 клинических симптомов;
- отсутствие выделений из влагалища;
- положительные результаты лабораторных анализов мочи;
- наличие микроорганизмов в посевах мочи на питательных средах[1]/идентификация возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам (Рекомендации EUCAST[2]).

По данным Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA), количество бактерий ⩾ 103 КОЕ/мл является микробиологически подтвержденным диагностическим признаком у пациентов с симптомами цистита [3, 4].

Посев мочи является необходимым при подозрении на симптомы острого пиелонефрита, не купирующиеся или рецидивирующие в течение 2–4 недель после лечения. Антибактериальная терапия является основным методом лечения неосложненной инфекции мочевых путей. Ее эффективность зависит не только от чувствительности возбудителей, но также и от концентрации препарата в очаге инфекции, а также тяжести основного и сопутствующих заболеваний у пациентки, фармакокинетических особенностей препарата, а также возможных побочных эффектов. Решающую роль для эффективного лечения урогенитальной инфекции играет эмпирическая антибиотикотерапия, которая при неосложненной инфекции должна начинаться немедленно после установления диагноза.

Рекомендуется проведение антибактериальной терапии, потому что клиническая эффективность намного выше у тех женщин, которые получали антибиотики, по сравнению с плацебо [5].

Целью антибактериальной терапии острого цистита является быстрое купирование симптомов, профилактика рецидивов и осложнений. Короткие курсы антибактериальной терапии при остром цистите имеют следующие преимущества: высокая комплаентность, меньшая стоимость лечения, низкая частота нежелательных реакций, снижение селекции резистентных штаммов. Однако назначение коротких курсов лечения возможно только при отсутствии факторов риска, к которым относятся: возраст старше 65 лет; беременность; длительность сохранения симптомов более 7 дней; рецидив инфекции; использование диафрагм и спермицидов; сахарный диабет.

Длительность курса лечения зависит от выбранного препарата.

Необходимо учитывать, что для эффективного назначения антимикробных препаратов – основного и обязательного компонента терапии ИМП недостаточно данных о структуре возбудителей без данных о чувствительности уропатогенов в регионе. Несмотря на то что основной возбудитель ИМП – E. coli природно чувствительна ко многим антибиотикам, рациональный выбор препарата в настоящее время ограничен уровнем резистентности уропатогенов. Общепринято, что антимикробные препараты не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20% в популяции. Именно поэтому для определения возможности использования антимикробных препаратов различных групп в качестве эмпирической и этиотропной терапии ИМП данные, позволяющие определить изменения этиологии и резистентности возбудителей к ним, являются крайне необходимыми.

Полученные в ходе исследования («ДАРМИС», 2011 г.) результаты позволили проанализировать частоту выделения резистентных штаммов возбудителей ИМП. И вполне естественно, что в связи с доминированием E. coli в этиологической структуре ИМП наибольший практический интерес представляют прежде всего данные по суммарной устойчивости всех выделенных возбудителей семейства Enterobacteriaceae (*табл. 1*), и в особенности кишечной палочки [6].

Резистентность грамотрицательных бактерий является значительной проблемой во всем мире, особенно среди энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Наиболее активными пероральными препаратами в отношении E. coli по результатам представленного исследования были фосфомицин (98,4%), фуразидин калия (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим) (*табл. 2*).

[1] По данным Европейской ассоциации урологов (EAU), количество бактерий ⩾ 103 КОЕ/мл является микробиологически подтвержденным диагностическим признаком у женщин с симптомами цистита.
[2] Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным средствам (EUCAST).

Однократный прием определенных антибактериальных препаратов позволяет достичь высоких концентраций активного вещества в моче в течение как минимум 12–24 часов, что приводит к элиминации уропатогенов, если инфекционный процесс ограничен мочевым пузырем. Клинические исследования фосфомицина трометамола (ФТ) в последние два десятилетия сыграли важную роль в распространении данного подхода. К преимуществам терапии однократного приема относятся снижение стоимости лечения, простота соблюдения режима терапии, меньшее количество осложнений, а также возможное уменьшение риска появления резистентной флоры в кишечнике, мочевых путях и половых органах.

Рекомендации EAU по антимикробной терапии неосложненных циститов представлены в *таблице 3*.

Антибактериальная терапия неосложненных острых циститов в постменопаузе сходна с таковой у молодых женщин. Данные представлены в *таблице 4*. Однако короткие курсы антибактериальной терапии у женщин старшей возрастной группы менее изучены и эффективны, т.к. с возрастом у женщин в той или иной степени появляются такие факторы риска, как гипоэстрогенемия, несостоятельность мышц тазового дна, пролапс тазовых органов, смещение РН влагалища в щелочную сторону, недостаток лактобактерий (проявления генитоуринарного синдрома).

Таблица 1. Суммарная чувствительность штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae,* выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010–2011 гг., n = 825

Table 1. Total sensitivity of *Enterobacteriaceae* strains isolated from patients with UTI, Russia, 2010–2011, n = 825

Антибиотик	МПК90*, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	46,2	2,1	51,7
Ко-амоксиклав	32	65,6	18,9	15,5
Амикацин	8	97,3	0,2	2,4
Гентамицин	64	86,1	1,1	12,8
Имипенем	0,0625	99,9	0	0,1
Эртапенем	0,0625	99,8	0,1	0,1
Цефотаксим	256	87,6	0,4	12,0
Цефтазидим	8	90,1	1,8	8,1
Цефиксим	16	82,4	1,8	15,8
Цефтибутен	2	93,1	1,8	5,1
Цефепим	16	86,8	2,7	10,5
Налидиксовая к-та	512	79,0	0	21,0
Ципрофлоксацин	32	82,5	0,5	17,0
Левофлоксацин	8	83,4	1,6	15,0
Нитрофурантоин	128	76,8	8,6	14,5
Фосфомицин	32	91,5	0	8,5
Фуразидин калия	32	86,3	5,2	8,5
Ко-тримоксазол	128	74,7	0	25,3

Здесь и далее по тексту.
* $МПК_{90}$ – минимальная подавляющая концентрация антимикробного препарата, при которой гибнут 90% исследуемых микроорганизмов.
Ч – чувствительные, У/Р – условно-резистентные, Р – резистентные.

В последнее время мы в клинической практике все чаще сталкиваемся с возникновением у женщин геморрагического цистита. Появление макрогематурии может быть вызвано несколькими причинами: во-первых, возникает у пациенток, принимающих антикоагулянты или дезагреганты, при передозировке указанных препаратов; вторая наиболее частая причина – наличие хронической герпесвирусной инфекции, при этом отсутствует лейкоцитурия и бактериурия, развивается уретрит и цистит вирусной этиологии. Бактериальный цистит также может сопровождаться макрогематурией, более характерно наличие терминальной гематурии. Самой серьезной и опасной причиной гематурии может являться наличие опухоли мочевого пузыря, когда острый цистит – только сопутствующее заболевание.

В настоящее время активно обсуждается роль инфекционных агентов, в том числе и герпесвирусов, в развитии неоплазм различной локализации. Доля геморрагического цистита (ГЦ) в общем числе случаев заболеваемости циститом невелика и составляет, по разным данным, от 5 до 10%. Однако данная форма цистита является наиболее опасной и требует экстренной госпитализации в урологический стационар для исключения онкологических заболеваний органов мочевой и репродуктивной систем, мочекаменной болезни.

Дети и пациенты с ослабленным иммунитетом чувствительны к развитию вирусного ГЦ. Вызывают ГЦ полиомавирус человека 1 (ВК-вирус), аденовирус 7, 11, 34 и 35-го типов, цитомегаловирус, полиомавирус человека 2 (JC-вирус) и вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов. Полиомавирус часто встречается у детей и бессимптомно локализуется в почках и других органах. Когда иммунная система скомпрометирована, вирус реактивируется, что может приводить к развитию ГЦ.

Острые инфекционные заболевания и хроническое воспаление являются очень важными факторами риска канцерогенеза и опухолей человека [7–13]. Международное Агентство по изучению рака (IARC) установило, что примерно 18% всех опухолей в мире ассоциированы с инфекционными заболеваниями, вызываемые бактериями, вирусами и паразитами [14]. Было установлено, что хронический воспалительный процесс предопределяет развитие около 25% опухолей человека [8].

Клиническая картина геморрагического цистита характеризуется резко болезненным учащенным мочеиспусканием малыми порциями, императивными позывами, гематурией. Зачастую именно выраженные боли и выраженная гематурия, иногда со сгустками, неэффективность назначенной антимикробной терапии являются причиной госпитализации в стационар. Больных длительное время беспокоит жжение, дискомфорт в уретре, диспареуния, отсутствие либидо.

● ***Таблица 2.*** Чувствительность штаммов E. coli, выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010–2011 г.г. «ДАРМИС»
● ***Table 2.*** Sensitivity of E. coli strains isolated from patients with UTI, Russia, 2010–2011 «DARMIS»

Антибиотик	Неосложненные ИМП (n = 190)				Осложненные ИМП (n = 381)			
	МПК90, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК90, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	60,5	2,6	36,8	256	52,0	2,9	45,1
Ко-амоксиклав	16	72,6	20,0	7,4	32	67,5	19,9	12,6
Амикацин	4	100	0	0	4	98,2	0,3	1,5
Имипенем	0,0625	100	0	0	0,0625	100	0	0
Эртапенем	0,0312	100	0	0	0,0312	100	0	0
Цефотаксим	0,125	97,9	0	2,1	256	87,9	0	12,1
Цефтазидим	0,5	96,3	0	3,7	4	91,9	2,3	5,8
Цефиксим	1	93,2	1,6	5,3	0,5	83,5	1,8	14,7
Цефтибутен	1	97,9	0,5	1,6	1	94,5	1,0	4,5
Цефепим	0,125	96,3	1,6	2,1	32	87,7	2,4	10,0
Налидиксовая к-та	512	86,8	0	13,2	512	77,2	0	22,8
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	0,5	9,5	32	80,8	0	19,2
Левофлоксацин	1	90,5	1,1	8,4	8	81,1	1,3	17,6
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1	3,2	32	93,7	3,9	2,4
Фосфомицин	4	98,9	0	1,1	4	97,9	0	2,1
Фуразидин калия	4	96,8	2,6	0,5	4	95,0	2,1	2,9
Ко-тримоксазол	128	77,4	0	22,6	128	74,8	0	25,2

● ***Таблица 3.*** Рекомендации по антимикробной терапии неосложненных циститов (EAU, 2017)
● ***Table 3.*** Recommendations for the antimicrobial treatment of uncomplicated cystitis (EAU 2017)

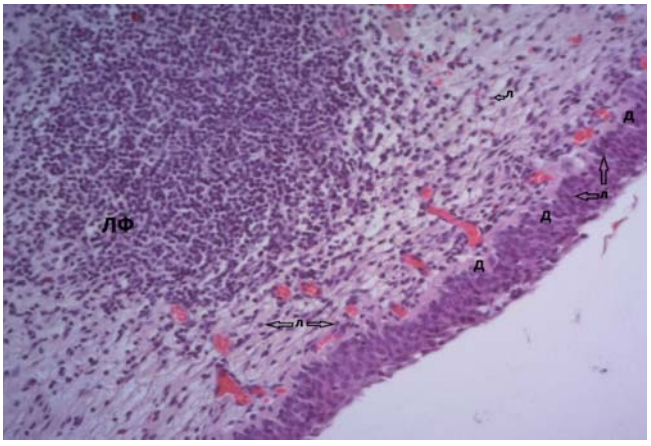
Препараты	Дозы	Длительность терапии	Комментарии	LE	GR
Первая линия					
Фосфомицина трометамол	3г SD	1 день	Рекомендации для женщин	1	A
Нитрофурантоин макрокристаллич.	100 мг 2 р в день	5 дней			
Пивмециллинам	400 мг 3 р в день	3–5 дней			
Альтернатива					
Цефалоспорины (например, цефадроксил)	500 мг 2 р в день	3 дня		1b	B

● ***Таблица 4.*** Лечение ИМВП у женщин в постменопаузе (рекомендации EAU, 2010)
● ***Table 4.*** Treatment of UTIs for women in postmenopause settings (EAU recommendations, 2010)

Рекомендации	Литература	УД	СР
При остром цистите тактика антимикробной терапии в постменопаузе сходна с таковой у женщин в пременопаузе. Тем не менее терапия короткими курсами АБ у женщин в постменопаузе не так хорошо изучена, как у женщин молодого возраста	Vogel T et al., 2004	1b	C
Бессимптомная бактериурия у пожилых женщин не требует применения АБ-терапии	Nicole LE et al., 2005	2b	A
Оптимальные препараты для антибактериальной терапии, дозировки и лечения у пожилых женщин схожи с таковыми у женщин в пременопаузе		4	C
Эстрогены (особенно интравагинальные) могут применяться для профилактики ИМВП, но результаты противоречивы	Ras R, Stamm WE, 1993	1b	C
Альтернативные методы, такие как прием клюквы и пробиотиков, лактобактерий, могут являться частью профилактики РИНМП, однако одного их применения недостаточно	Avorn J et al, 1994	1b	c
При исключении осложняющих факторов, таких как обструкция МВП и нейрогенный мочевой пузырь, можно проводить АБ-профилактику в режиме, рекомендованном для женщин в пременопаузе		4	C

● ***Рисунок 1.*** Пациентка Т., 50 лет. Фрагмент слизистой мочевого пузыря с очаговой дисплазией (Д) уротелия: выраженная инфильтрация лимфоцитами (л) с очаговой гиперплазией по типу формирования лимфоидного фолликула (ЛФ). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. х100

● ***Figure 1.*** Patient T., 50 years old. Fragment of the bladder mucosa with focal dysplasia (D) of urothelium: marked lymphocyte infiltration (l) with focal hyperplasia by type of lymphatic follicle (LF) formation. Coloration hematoxyline-eosin. Magnified x100



Мы приводим клинический пример пациентки 50 лет, которая была госпитализирована в урологическое отделение ГКБ им. В.П. Демихова с клиникой геморрагического цистита. Заболевание возникло после стресса (пациентка потеряла работу, пережила развод). После стабилизации состояния, купирования макрогематурии выполнена смотровая цистоскопия, при которой определяется выраженная инъекция слизистой сосудами, выше правого устья визуализируется папиллярное образование около 5 мм в диаметре. Выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью. При гистологическом исследовании выявлена очаговая дисплазия уротелия, выраженная инфильтрация лимфоцитами с очаговой гиперплазией по типу формирования лимфоидного фолликула (*рис. 1*).

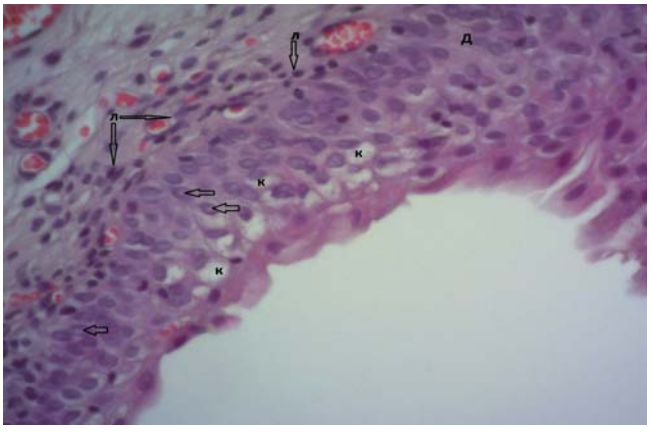
По нашим данным, именно изменения лимфоцитарно-плазмоцитарного инфильтрата являются морфологическими признаками герпесвирусного поражения уротелия (ВЭБ, ЦМВ) [15].

Кроме того, у этой пациентки присутствовали морфологические признаки и папилломавирусной инфекции (*рис. 2*): наличие койлоцитоза, внутриядерных включений.

Морфологические данные наличия ВПЧ-инфекции были подтверждены как иммуногистохимически (выявлена экспрессия p16 (*рис. 3*)), так и с помощью молекулярно-генетических методов (в соскобе из уретры выявлено наличие ДНК ВПЧ 16-го типа методом ПЦР).

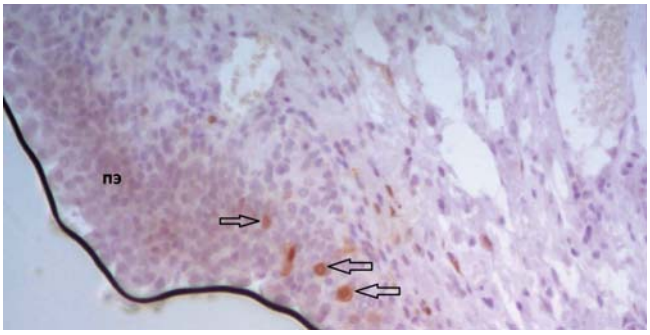
● ***Рисунок 2.*** Фрагмент уротелия с признаками дисплазии (д) и выраженным койлоцитозом (к) и лимфоцитарным инфильтратом (л) в строме и эпителии. Стрелками показаны внутриядерные включения. Окраска гематоксилин- эозин. Ув. х400

● ***Figure 2.*** Fragment of urothelium with signs of dysplasia (д) and expressed koylocytosis (k) and lymphocytic infiltration (л) in the stroma and epithelium. The arrows show the intra-nuclear inclusions. Coloration hematoxylin - eosin. Magnified x400



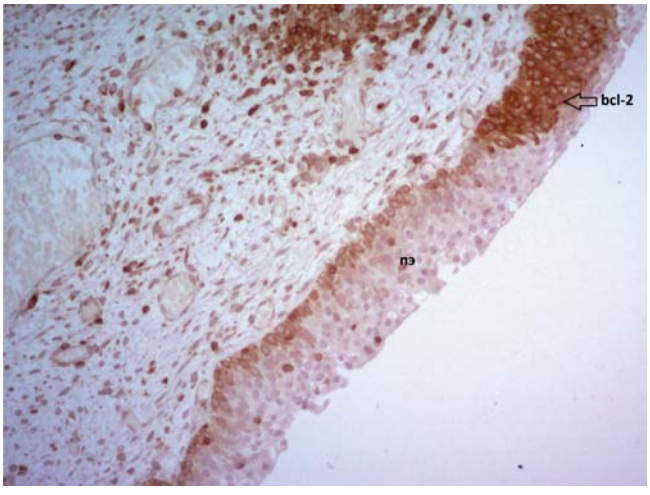
● ***Рисунок 3.*** Фрагмент переходного эпителия мочевого пузыря (пэ) с признаками единичного окрашивания ядер покровного уротелия при экспрессии p16 (обозначены стрелками). Слабая степень экспрессии. Ув. х200

● ***Figure 3.*** Transient bladder epithelium (Be) fragment with signs of single staining of cover urothelial nuclei at p16 expression (marked by arrows). Low degree of expression. Magnified x200



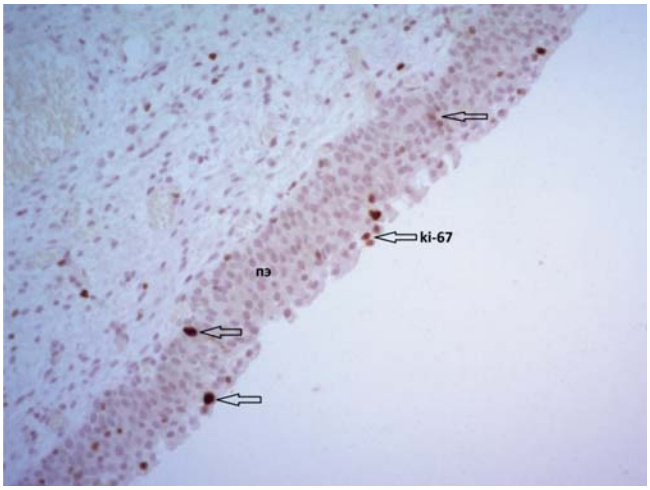
● ***Рисунок 4.*** Фрагмент переходного эпителия /уротелия (пэ) с признаками выраженной экспрессии bcl-2 в очаге дисплазии. Полное мембранное окрашивание. Ув. х100

● ***Figure 4.*** Fragment of transient epithelium/Urothelium (Be) with signs of pronounced bcl-2 expression in the dysplasia focus. Complete membrane staining. Magnified Uv. x100



● ***Рисунок 5.*** Фрагмент переходного эпителия мочевого пузыря (пэ) с признаками низкой экспрессии ki-67 (обозначен стрелками)

● ***Figure 5.*** Transient bladder epithelium (Be) fragment with signs of low ki-67 expression (indicated by arrows)



В нашей работе, посвященной исследованию экспрессии иммуногистохимических маркеров у пациентов с опухолевым поражением мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции, мы выявили умеренные корреляционные связи между наличием вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в опухолевой ткани и факторами апоптоза Bcl2 (R = 0,386, p = 0,215) [16]. У данной пациентки мы получили выраженную экспрессию Bcl2 в очаге дисплазии. Данные представлены на *рисунке 4*.

Нами были получены статистически достоверные корреляционные связи между пролиферативной активностью и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска (R = 0,706, p = 0,05) [10], наличием ВЭБ (R = 0,354, p = 0,047) [17] в опухолевой ткани. У этой пациентки мы видим появление пролиферативной активности (низкую экспрессию Ki67) в переходном эпителии мочевого пузыря (*рис. 5*).

Пациентка выполнила исследование уровней противовирусных антител только через три месяца после ТУР стенки мочевого пузыря. Маркеров острой герпесвирусной инфекции выявлено не было (анти-ЦМВ IgM – отрицательное, анти-ВПГ (1 и 2 типов) IgM – отрицательно, анти-ВЭБ IgM-VCA – менее 10 ед/мл (более 40 – положительно). Следует отметить сомнительные показатели ранних антигенов к ВЭБ – 13,2 ед/мл (10–40 сомнительно). Антитела класса иммуноглобулинов G (IgG) к раннему антигену (early antigen – EA) достигают высокого титра на 3–4-й неделе острой Эпштейна – Барр вирусной инфекции и исчезают через 2–6 месяцев. На наш взгляд, у этой пациентки определяется снижение уровня острых антител после перенесенной реактивации ВЭБ-инфекции.

Выявлено незначительное повышение анти-ЦМВ IgG 62,7 ед/мл (более или равно 6 – положительно), значитель-



ное повышение уровней анти-ВПГ (1 и 2 типов) IgG более 30 (более 1,1 – положительно), анти-ВЭБ IgG-EBNA – 388,0 ед/мл (более 20 – положительно), анти-ВЭБ IgG-VCA – более 750 ед/мл (более или равно 20). Таким образом, у пациентки выявлено наличие хронической герпесвирусной инфекции (ВПГ 1-го, 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ).

По нашему мнению, наличие латентной вирусной (особенно сочетанной) инфекции способствует развитию диспластических процессов уротелия, поэтому частую реактивацию вирусной инфекции следует рассматривать как фактор риска развития диспластических процессов мочевого пузыря.

Однако у больных с наличием вирусной инфекции мочевых путей, на фоне нарушенного иммунитета и дисбиотических процессов во влагалище и кишечнике на фоне неоднократных, часто необоснованных курсов антибактериальной терапии присоединяется неспецифическая бактериальная инфекция. Появляется диагноз хронического цистита и вновь назначается антимикробная терапия, что усугубляет клинические проявления заболевания и не устраняет этиологический фактор. Поэтому у больных с нарушением мочеиспускания принципиально важным является не просто выбор антибактериального препарата, а обследование, направленное на выяснение причин нарушенного мочеиспускания. Если достоверно установлен диагноз острого или рецидивирующего цистита, необходимо следовать рекомендациям, имеющим доказательную базу.

Препаратом выбора для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей по-прежнему является фосфомицина трометамол в связи с доказанной эффективностью и безопасностью как в проведенных многочисленных исследованиях, так и в клинической практике. Несоответствие между широким распространением фосфомицина и низким уровнем резистентности к нему может быть объяснено как узкими показаниями к назначению препарата (острый, рецидивирующий цистит, бессимптомная бактериурия, профилактическое применение перед инвазивными урологическими процедурами), так и потерей патогенности бактерий, резистентных к фосфомицину [17, 18]. Рост и/или вирулентность данных микроорганизмов существенно снижаются даже в присутствии субингибирующих концентраций фосфомицина. При тестировании в данных условиях снижается способность E. coli, P. mirabilis и K. pneumonia к адгезии на поверхности уротелиальных клеток, равно как и на внутреннем просвете катетеров. Вдобавок снижается количество и активность фимбрий. Воздействие субингибирующих концентраций фосфомицина приводит к снижению способности E. coli к передаче генной информации плазмидами и синтезу ферментов, отвечающих за патогенность. Фосфомицин-резистентные штаммы также показывают повышенную чувствительность к комплемент-опосредованной бактерицидной активности и сниженную способность к передаче плазмид. Связанные с резистентностью к фосфомицину мутации приводят к возникновению в таких штаммах «биологического дефекта», который ослабляет вирулентные возможности бактерий. По сравнению с чувствительными штаммами у фосфомицин-резистентных штаммов отмечается сниженный рост и способность к адгезии к поверхности уротелия и катетеров [17]. Ungheri с соавт. [19] докладывают о повышенной резистентности к хинолонам в Италии. Среди 79 хинолонрезистентных штаммов, выявленных у пациентов с ИМП, отмечается 20% кросс-резистентность к другим антибактериальным препаратам, но не к фосфомицину. Таким образом, как минимум в этом исследовании резистентность к хинолонам не означает резистентность к фосфомицину, что делает его препаратом выбора в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей.

У здоровых добровольцев влияния на нормальную флору кожи в течение 7 дней после однократного приема фосфомицина трометамола не наблюдалось [20]. После приема 3 г фосфомицина отмечалось увеличение количества фекальных анаэробов с одномоментным уменьшением количества аэробов в течение 2–4 дней, но указанные показатели восстанавливались в течение нескольких недель. Колонизация Clostridium difficile, Pseudomonas или Candida не наблюдалось [21].

Однократный прием фосфомицина должен быть первой линией терапии ИМП [22]. Фосфомицин обладает хорошей клинической и микробиологической эффективностью и хорошо подходит для начальной эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей в режиме приема одной дозы у женщин [23]. Режим однократного приема фосфомицина эффективен так же, как и прием других препаратов в различных схемах (котримоксазол, нитрофурантоин, хинолоны). Упрощенный режим однократного приема и его предпочтительное соотношение риска и эффективности являются преимуществом фосфомицина трометамола в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей. Однократный прием 3 г фосфомицина в контроле бактериурии у беременных женщин эффективен так же, как и длительная схема приема аналогичных антибактериальных препаратов [24]. Это делает фосфомицина трометамол препаратом выбора при лечении бактериурии и нИМП у беременных женщин. Фосфомицин относится Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) к категории B, поэтому при необходимости может использоваться во время беременности.

Применение оригинальных препаратов в клинической практике безусловно повышает эффективность и безопасность лечения, особенно это касается пациенток с наличием таких факторов риска, как беременность, рецидив инфекции.

В настоящее время в РФ появился дженерик фосфомицина для перорального приема для лечения острого неосложненного цистита у женщин – Фосфомицин Эспарма. **Показаниями** для применения препарата являются острые бактериальные инфекции мочевых путей, вызываемые чувствительными к фосфомицину микроорганизмами.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к фосфомицину или другим компонентам препарата;

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 20 мл/мин);
- дети младше 12 лет, поскольку недостаточно данных по его применению;
- дефицит сахаразы/изомальтазы;
- непереносимость фруктозы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При назначении препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время лечения.

Таким образом, в проблеме инфекций нижних мочевых путей у женщин мы должны делать акцент на подтверждение бактериальной природы заболевания, выявление и по возможности устранение факторов риска (например, гипоэстрогенемии), выбор и назначение антибактериального препарата с доказанной эффективностью и безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нарушения биотопа влагалища в разные периоды жизни женщины: связь с дизурическими расстройствами. Взгляд гинеколога и уролога на причины и принципы лечения генитоуринарных расстройств. В.Е. Балан, Л.А. Синякова, О.В. Богдашевская; под редакцией В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2018. С. 3. [Vaginal biotope disorders in different periods of a woman's life: connection to dysuric disorders. Gynecologist and urologist's view on the causes and principles of treatment of genital disorders. V.E. Balan, L.A. Sinyakova, O.V. Bogdashevskaya; edited by V.E. Radzinsky. M.: Editorial Board of Status Praesens, 2018. P. 3.] (In Russ).
2. Flores-Mireles A.L., WalkerJ.N., Caparon M. et al. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol*. 2015;13(5):269-284. [PMID:25853778].
3. Grabe M. et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. 2013. www.uroweb.org.
4. Gupta K. et al. 2011. Clinical Infectious Diseases. 2011 March; 52(5):103-120.
5. Vouloumanou E.K., Karageorgopoulos D.E., Kazantzi M.S., Kapaskelis A.M., Falagas M.E. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2009 Jul;64(1):16-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454521.
6. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». М., 2017. С. 72. [Federal clinical recommendations «Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male genital infections». M., 2017. P. 72.] (In Russ).
7. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–867.
8. Hussain S.P., Harris C.C. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *International Journal of Cancer*. 2007; 121(11):2373–2380.
9. Schetter A.J., Heegaard N.H.H., Harris C.C. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):37-49.bgp272.
10. Kawanishi S., Hiraku Y. Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2006; 8(5-6):1047–1058.
11. Murata M., Thanan R., Ma N., Kawanishi S. Role of nitrative and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:11 pages.623019.
12. Kawanishi S., Ohnishi S., Ma N., Hiraku Y., Oikawa S., and Murata M. Nitrative and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells. *Genes Environ*. 2016;38:1–12.
13. Ohnishi S., Ma N., Thanan R., Pinlaor S., Hammam O., Murata M., Kawanishi S. DNA Damage in Inflammation-Related Carcinogenesis and Cancer Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013:387014.
14. IARC. Chronic infectionsin. In: Stewart B.W., Kleihues P., editors. World Cancer Report. Lyon, France: IARC Press; 2008:128–135.
15. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Косова И.В., Колбасов Д.Н, Погодина И.Е. Морфологические особенности рака мочевого пузыря у больных с хронической герпесвирусной инфекцией. *Лечащий врач*. 2017;9:13-18. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., Kosov V.A., Kosova I.V., Kolbasov D.N., Pogodina I.E. Morphological features of bladder cancer in patients with chronic herpesvirus infection. [Lechashchiy vrach] Attending physician. 2017;9:13-18.] (In Russ).
16. Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Погодина И.Е., Колбасов Д.Н. Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря. *Consilium Medicum*. 2018; 20(7):30-36. [Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., Kosov V.A., Pogodina I.E., Kolbasov D.N. Combined virus infection in bladder cancer. Consilium Medicum. 2018;20(7):30-36.] (In Russ).
17. Marchese A., Gualco L., Debbia E.A., et al. In vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:53–59.
18. Schito G.C. Attività in vitro di fosfomicina nei confronti di patogeni urinari Gram negativi di recente isolamento. Presented at the 21st Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Florence, 1–5 December 2001.
19. Ungheri D., Albini E., Belluco G. In vitro susceptibility of quinolone resistant clinical isolates of E. coli to fosfomycin trometamol. *J Chemother*. 2002;14:132–135.
20. Babb J.R. et al. Effect of a single dose of fosfomycin trometamol on the resident skin flora. In: Neu H.C., Williams J.D., editors. New Trends in Urinary Tract Infections. Basel: Karger. 1988:284–291.
21. Reeves D.S. et al. Effect of fosfomycin trometamol on the faecal flora of eight healthy volunteers. In: Neu H.C., Williams J.D., editors. New Trends in Urinary Tract Infections. Basel: Karger, 1988:292–298.
22. Bonfiglio G., Mattina R., Lanzafame A., et al. Fosfomycin tromethamine in uncomplicated urinary tract infections: a clinical study. *Chemotherapy*. 2005;51:162–166.
23. Elhanan G., Tabenkin H., Yahalom R., Raz R. Singledose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38:2612–2614.
24. Hooton T.M. Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women (introduction). In: Naber K.G., Schaeffer A.J., Heyns C.F., et al., editors. Urogenital infections. European Association of Urology – International Consultation on Urological Diseases. Arnhem, The Netherlands. 2010:236–239.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-192-202

Неклассические эффекты силденафила в клинической медицине:

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

И.А. ТЮЗИКОВ[1, 3], А.В. СМИРНОВ[2], Л.В. СМИРНОВА[3], И.В. ЛЕСНИКОВА[3]

[1] Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Тандем-Плюс»: 150000, Россия, г. Ярославль, Первомайский пер., д. 3В
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5
[3] Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Арго-Премиум»: 156022, Россия, г. Кострома, ул. Дачная, д. 48

Информация об авторах:

Тюзиков Игорь Адамович – к.м.н., профессор Российской академии естествознания (РАЕ), заслуженный работник науки и образования, врач уролог-андролог ООО «Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль, Россия, и ООО «Медицинский центр «Арго-Премиум»; тел.: +7 (4852) 72-52-56; e-mail: phoenix-67@list.ru

Смирнов Алексей Владимирович – студент лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (485) 272-52-56

Смирнова Лариса Владимировна – врач функциональной диагностики, гинеколог, главный врач ООО «Медицинский центр «Арго-Премиум», Кострома; тел.: +7 (485) 272-52-56

Лесникова Ирина Вячеславовна – врач акушер-гинеколог ООО «Медицинский центр «Арго-Премиум», Кострома

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье на основе результатов современных клинико-экспериментальных исследований рассматриваются вопросы фармакотерапевтической целесообразности, патогенетической обоснованности и безопасности применения в широкой клинической практике первого и наиболее изученного ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа – силденафила – по «неклассическим» (неэректогенным) показаниям в рамках междисциплинарного подхода в современной медицине. Как известно, в настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа являются как терапией «первой линии» лечения эректильной дисфункции (в виде монотерапии), так и эффективным вариантом монотерапии или комбинированной фармакотерапии симптомов нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с эректильной дисфункцией. Однако с учетом универсальности и фундаментальности механизмов их фармакологического действия (прежде всего влияние на метаболизм одного из ключевых вазомодуляторов сосудистого русла – оксида азота NO) список потенциальных и перспективных показаний к назначению данных препаратов постоянно расширяется за счет наличия у них различных «неклассических (неэректогенных)» эффектов, что делает их весьма привлекательными для более широкого применения не только в урологической практике, но и в других медицинских специальностях. В статье более подробно и целенаправленно освещены накопленные к настоящему времени научно-практические данные об эффективности применения и потенциальных механизмах действия силденафила в кардиологии, эндокринологии, неврологии, нефрологии, акушерстве и гинекологии, андрологической репродуктологии и онкологии, а также представлены результаты исследований, подтверждающих его безопасность при лечении соответствующих профильных заболеваний.

Ключевые слова: *силденафил, кардиомиопатия, диабетическая полинейропатия, хроническая болезнь почек (ХБП), патология беременности, женские сексуальные дисфункции (ЖСД), мужское бесплодие, рак*

Для цитирования: Тюзиков И.А., Смирнов А.В., Смирнова Л.В., Лесникова И.В. Неклассические эффекты силденафила в клинической медицине: междисциплинарный подход. *Медицинский совет.* 2018; 21: 192-202. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-192-202.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-classical effects of sildenafil in clinical medicine:

AN INTERDISCIPLINARY APPROACH

Igor A. TYUZIKOV[1, 3], Alexey V. SMIRNOV[2], Larisa V. SMIRNOVA[3], Irina V. LESNIKOVA[3]

[1] Limited Liability Company «Medical Centre «Tandem Plus»: 3B Pervomaysky per., Yaroslavl, Russia, 150000
[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 5 Revolyutsionnaya ul., Yaroslavl, 150000
[3] Limited Liability Company «Medical Centre «Argo-Premium»: 8 Dachnaya ul., Kostroma, Russia, 156022

Author credentials:

Tyuzikov Igor Adamovich – Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Natural Science (RAE), Honoured Worker of Science and Education, Urologist-Andrologist, Medical Center «Tandem Plus» LLC, Yaroslavl, Russia, and Medical Center «Argo-Premium» LLC; tel.: +7 (4852) 72-52-56; e-mail: phoenix-67@list.ru

Smirnov Aleksey Vladimirovich – a student of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (485) 272-52-56

Smirnova Larisa Vladimirovna – Functional Diagnostics Physician, Gynecologist, Chief Medical Officer, Medical Centre «Argo Premium» LLC, Kostroma; tel.: +7 (485) 272-52-56

Lesnikova Irina Vyacheslavovna – Obstetrician-Gynecologist, Medical Center «Argo-Premium», Kostroma

ABSTRACT

Based on the results of modern clinical and experimental studies, the review article discusses issues of pharmacotherapeutic feasibility, pathogenetic validity and safety of the first and most studied phosphodiesterase type 5 inhibitor – sildenafil – in general clinical practice according to «non-classical» (non-erectogenic) indications in the framework of an interdisciplinary approach modern medicine. As it is known, at present, phosphodiesterase type 5 inhibitors are both the «first line» therapy for treating erectile dysfunction (as monotherapy), as well as an effective option for monotherapy or combined pharmacotherapy of lower urinary tract symptoms on the background of benign prostatic hyperplasia in men with erectile dysfunction. However, given the universality and fundamentality of the mechanisms of their pharmacological action (first of all, the effect on the metabolism of one of the key vasomodulators of the vascular bed, nitric oxide NO), the list of potential and promising indications for prescribing these drugs is constantly expanding due to the presence of various «non-classical» (non-erectogenic) effects, which makes them very attractive for wider application not only in urological practice, but also in other medical specialties. The article describes in more detail and purposefully the accumulated to date scientific and practical data on the effectiveness of the use and potential mechanisms of action of sildenafil in cardiology, endocrinology, neurology, nephrology, obstetrics and gynecology, andrological reproductology and oncology, and also presents the results of studies confirming its safety in the treatment of relevant specialized diseases.

Keywords: sildenafil, cardiomyopathy, diabetic polyneuropathy, chronic kidney disease (CKD), pregnancy pathology, female sexual dysfunctions (FSD), male infertility, cancer

For citing: Tyuzikov I.A., Smirnov A.V., Smirnova L.V., Lesnikova I.V. Non-classical effects of sildenafil in clinical medicine: an interdisciplinary approach. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 192-202. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-192-202.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Силденафил по праву считается своеобразным прародителем всех современных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), которые в настоящее время представлены целой линейкой различных оригинальных препаратов и дженериков, позволяющих осуществлять персонифицированный, а потому очень гибкий индивидуальный подход к решению проблемы ЭД у каждого конкретного мужчины с учетом его фенотипических особенностей, психосоматического здоровья, режима и образа жизни, сексуальных требований и предпочтений и т.д. По этой причине именно силденафил среди всех ингибиторов ФДЭ5 является в настоящее время наиболее изученной субстанцией, что послужило основой для рассмотрения его как своеобразного фармакотерапевтического «золотого стандарта», с которым сегодня традиционно сравниваются вновь появляющиеся на фармацевтическом рынке его фармакологические потомки – ингибиторы ФДЭ5 [1].

В настоящее время ингибиторы ФДЭ5 являются терапией «первой линии» при лечении эректильной дисфункции (ЭД) и эффективным компонентом фармакотерапии симптомов нижних мочевых путей (СНМП) на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин, страдающих одновременно и ЭД [2]. Однако с учетом универсальности и фундаментальности механизмов их фармакологического действия (в первую очередь влияние на метаболизм одного из ключевых вазомодуляторов сосудистого русла – оксида азота NO) список потенциальных и перспективных показаний к назначению ингибиторов ФДЭ5 постоянно расширяется за счет их «неклассических (неэректогенных)» эффектов, находя все более широкое применение не только в урологической практике, но и других медицинских отраслях. При этом именно силденафил был первым ингибитором ФДЭ5, появившимся в клинической практике еще в 1998 г., поэтому он к настоящему времени является наиболее изученным представителем данной группы лекарственных средств [3].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В КАРДИОЛОГИИ

Хорошо известно, что силденафил в ходе предварительных клинических испытаний тестировался именно как кардиологический препарат, но благодаря своему своеобразному побочному эффекту (улучшение эректильной функции у пациентов) стал далее продвигаться и развиваться уже как препарат для лечения ЭД у мужчин. Установление физиологических функций ферментов ФДЭ5 и ключевой роли оксида азота (NO) в регуляции эндотелия сосудов, удостоенное Нобелевской премии в 1998 г., и последующий за этим событием синтез первого в истории человечества лекарственного препарата – ингибитора ФДЭ5, способствующего накоплению NO в эндотелии сосудов, которым стал силденафил, явилось поистине революционным прорывом в нашем понимании патофизиологической сущности эндотелиальной дисфункции как ключевого общего механизма патогенеза ЭД и кардиоваскулярных заболеваний [4, 5].

В определенной степени отказ от исследований силденафила как кардиологического препарата в 80–90-х гг. XX в. был связан с довольно распространенной в то время точкой зрения, что в миокарде человека отсутствует экспрессия ФДЭ5, которая была основана на результатах ранних исследований Ito M. et al. (1996) и Wallis R.M. et al. (1999), не обнаруживших ферментную активность ФДЭ5 в тканях желудочков сердца человека [6, 7], поэтому, по их мнению, препарат не обладает существенной кардиотропной эффективностью. Однако в то же самое время другие авторы все-таки обнаружили экспрессию матричной РНК (мРНК) ФДЭ5 в ткани сердца человека [8]. Современные тщательные иммуногистохимические исследования продемонстрировали наличие экспрессии ФДЭ5 в гладких мышцах сосудов, сердца, бронхов и в

тромбоцитах человека, кроме того, имеются доказательства экспрессии ФДЭ5 в сердце собак и мышей [9, 10]. Важно отметить, что экспрессия ФДЭ5 в сердце повышена в 2–6 раз у экспериментальных мышей и у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми субъектами, что демонстрирует возможность влияния на функции сердца путем регулирования степени активности экспрессии различными лекарственными препаратами, включая ингибиторы ФДЭ5 [11–13]. Также показано, что активность ФДЭ5 составляет в среднем 22–43% от общей цитозольной активности циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в микропрепаратах нормальных и поврежденных кардиомиоцитов мышей [14]. Эти исследования послужили фундаментальной основой для продолжения изучения кардиотропных эффектов силденафила и его возвращения в практическую кардиологию, хотя некоторые исследователи до сих пор выражают озабоченность тем, что методы, использованные в ранее упомянутых исследованиях, показавших наличие экспрессии ФДЭ5 в сердце человека, были недостаточно чувствительны для того, чтобы четко разграничить, какие именно типы клеток в сердечной ткани действительно вносят достоверный вклад в сигнальные пути ФДЭ5 [15, 16].

Одно из современных знаковых исследований, результаты которого были опубликованы еще в 2002 г., продемонстрировало существенный защитный эффект силденафила при экспериментальной ишемии/реперфузии миокарда у кроликов [17]. Впоследствии они были подтверждены в ряде других исследований. Так, Salloum F.N. et al. (2007) установили, что у кроликов, получавших силденафил в дозе 0,7 мг/кг/сут внутривенно, значительно уменьшался размер зоны инфаркта миокарда, оцененный по индексу региональной ишемии, при этом защитный эффект силденафила наблюдался тогда, когда препарат вводили во время реперфузии [18]. Несмотря на то что силденафил вызывал значительное снижение артериального давления при внутривенном введении, протокол медленного введения препарата оказывал гораздо меньшее негативное воздействие на системную гемодинамику. Интересно, что кардиопротективный эффект силденафила был характерен не только для взрослых кроликов. В исследовании Bremer Y.A. et al. (2005) было показано, что силденафил уменьшал размер зоны инфаркта, сохранял сердечный выброс левого желудочка и интеграл времени аортальной скорости после ишемии/реперфузии также у новорожденных крольчат [19]. В ходе исследований было выявлено, что для реализации кардиопротективных эффектов силденафила необходимо наличие и нормальное функционирование в сердечной ткани митохондриальных Ca^{2+}-активированных каналов K (mitoKCa), поскольку специфический блокатор этих каналов (паксиллин) снижал в эксперименте протективные эффекты силденафила на миокард [20]. Назначаемый сразу же после экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) силденафил снижал риск ишемической кардиомиопатии, что подтверждалось улучшением сердечной функции, повышением выживаемости и снижением апоптоза клеток в пограничной зоне ИМ [21, 22]. Кроме того, лечение силденафилом, начинавшееся с третьего дня после развития ИМ, уменьшало прогрессирование сердечной недостаточности, что указывало на то, что ингибирование ФДЭ5 может иметь положительный эффект у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью [23]. Одним из возможных механизмов такого эффекта силденафила многие исследователи рассматривают способность силденафила ингибировать не только ФДЭ5, но и систему клеточных Rho-киназ, которые, как установлено экспериментально, подавляют ремоделирование левого желудочка после ИМ у мышей [24]. Во II/III фазах двойного слепого открытого исследования, проведенного FDA в 1999 г., более 3700 пациентов по поводу ЭД получали силденафил и почти 2000 мужчин получали плацебо. Примерно 25% пациентов страдали артериальной гипертонией и принимали гипотензивные препараты. Частота ИМ составила 1,7% в группе приема силденафила и 1,4% – в группе плацебо. Частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была одинаковой в группе силденафила и плацебо, и ни один случай смерти не был связан с лечением [25]. В исследовании M. Guazzi et al. (2004) установлено, что силденафил улучшает состояние эндотелия, оцененное по зависимой потоко-опосредованной дилатации плечевой артерии, у больных с сердечной недостаточностью и при сахарном диабете 2-го типа (СД2) [26]. У больных с сердечной недостаточностью вследствие ишемической или неишемической болезни сердца без заболеваний легких однократный прием 50 мг силденафила вызывал достоверное повышение сердечного индекса и снижение легочной сосудистой резистентности как в покое, так и при нагрузке [27]. В настоящее время получены данные об эффективности применения силденафила в методиках клеточной терапии кардиологических заболеваний, в частности при трансплантации стволовых клеток для улучшения их приживления и уменьшения потери массы функционирующих трансплантируемых клеток в сердце, поскольку улучшение выживаемости стволовых клеток в ишемическом микроокружении имеет первостепенное значение для улучшения регенерации мышцы сердца в условиях in vivo [28–30]. Кроме того, предварительная обработка стволовых клеток с силденафилом значительно улучшала их способность выживать при ишемии/реоксигенации в условиях in vitro, т. к. такие клетки демонстрировали значительное высвобождение факторов роста проангиогенной выживаемости (VEGF, b-FGF, IGF, Ang-1) [31]. Интрамиокардиальная инъекция в пограничную зону после ИМ предварительно обработанных силденафилом стволовых клеток вызывала существенный ангиогенез, при этом подавлялся фиброз и снижалась выраженность клеточного апоптоза, что значительно улучшало дальнейшую сердечную функцию [32]. Эти данные показывают, что использование силденафила может быть эффективным способом улучшения результатов терапии стволовыми клетками ишемической кардиомиопатии у тяжелых пациентов [33]. Кроме того, хроническое применение силденафила в эксперименте предотвращало гипертрофию миокарда, вызванную попереч-

ным сужением аорты, снижало артериальное давление, вызванное перегрузкой, а также уменьшало гипертрофию миоцитов и улучшало суммарную функцию сердца [34]. Недавнее исследование Kim et al. (2012) также показало, что хроническое лечение силденафилом уменьшает скорость ремоделирования левого желудочка [35]. Предполагается, что этот эффект силденафила связан с его антиапоптотическим и противовоспалительным действием, а также с усилением катаболизма цГМФ в ткани сердца [36, 37].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Одним из наиболее актуальных медико-социальных эндокринологических заболеваний современного человека является СД2, заболеваемость которым в популяции увеличивается в два раза каждые 10–15 лет, что позволяет утверждать о современной мировой пандемии данного заболевания, которая, по мнению многих исследователей, в значительной степени вызвана такой же мировой пандемией метаболических болезней цивилизации, в первую очередь ожирением [38–41]. Отражением достоверной патогенетической связи между ожирением и СД2 стал новый термин, появившийся сравнительно недавно, – Diabesity (в буквальном переводе «диабето-ожирение») [42–43]. Ожирение, СД2, эндотелиальная дисфункция тесно взаимодействуют между собой в рамках мультифакторного патогенеза метаболического синдрома (МС), дополнительным компонентом которого у мужчин сегодня рассматривается дефицит тестостерона, поэтому в таких крайне неблагоприятных гормонально-метаболических условиях ЭД у мужчин с СД2 встречается чаще (примерно в 3,5 раза) и является более тяжелой, чем у мужчин без него [44]. Кроме того, ингибиторы ФДЭ5 оказывают свое позитивное влияние на эндотелий сосудов только при достаточном уровне эндогенного тестостерона у мужчин, а частота дефицита тестостерона у мужчин с СД2 достигает 70% [45–46]. Все это предъявляет повышенные требования к выбору ингибитора ФДЭ5, который должен не только оказывать выраженный локальный эффект на пенильные сосуды, но и обладать по возможности дополнительными позитивными метаболическими эффектами в отношении углеводного и жирового обмена, а также стероидогенеза, что существенно улучшает результаты коррекции не только ЭД, но и общего гормонально-метаболического статуса пациента, отражая известное правило великих русских врачей: «лечить не болезнь, но больного». Сегодня совершенно очевидно, что только комплексный междисциплинарный подход на персонифицированной основе способен оказать наилучший лечебно-профилактический эффект в отношении контроля и компенсации СД2 и его осложнений у мужчин. Экспрессия ФДЭ5 не ограничивается сосудистым эндотелием. Данная изоформа ферментов экспрессируется во многих органах и тканях, включая жировую ткань, клетки Лейдига яичек, синтезирующих тестостерон, нейротелий, что позволяет утверждать о наличии у ингибиторов ФДЭ5 (прежде всего силденафила как наиболее раннего неселективного ингибитора) системных гормонально-метаболических эффектов, полезных для фармакотерапевтического сопровождения мужчин с ЭД на фоне СД2 или МС [47, 48]. Так, в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с СД2 потоко-опосредованная вазодилатация (показатель NO-опосредованной эндотелиальной функции) значительно улучшалась на фоне различных схем применения силденафила: на фоне острого (100 мг/сут в течение 3 дней) и хронического (25 мг/сут в течение 4 недель) назначения силденафила, а также при остром и хроническом ежедневном назначении 25 мг силденафила [48, 49]. Однако еще одно плацебо-контролируемое перекрестное исследование с однократной дозой силденафила 100 мг/сут у 40 пациентов с СД2 не выявило значительных изменений потоко-опосредованной вазодилатации [50]. Улучшение функционального состояния эндотелия после ежедневного приема 50 мг силденафила в течение 30 дней у 40 пациентов с СД2 также приводило к значительному снижению альбуминурии и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), возможно, посредством индуцированного силденафилом улучшения эндотелиальной дисфункции поджелудочной железы [51]. Таким образом, хроническое ежедневное применение силденафила может оказывать продолжительное положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов с СД2, включая пенильный, сердечный и почечный эндотелий. Так, показано, что в кардиомиоцитах больных СД2 чаще, чем у больных без него, выявляются признаки митохондриальной дисфункции. При этом известно, что оксид азота NO активирует сигнальный белок сиртуин-1 (SIRT1), который представляет собой гистон-дезацетилазу, регулирующую клеточный фактор PGC-1α – ключевой регулятор митохондриального биогенеза и коактиватор транскрипционных факторов, влияющих на энергетический клеточный гомеостаз. Назначение ингибиторов ФДЭ5 при СД2 ведет к накоплению оксида азота NO в ткани сердца и усилению экспрессии в миокарде SIRT1, PGC-1α, активации фосфорилирования ключевого фермента сигнального пути PI3K/AKT и АМФ-активируемой протеинкиназы, что сопровождается улучшением уровня клеточного дыхания 3-го уровня митохондриального глутамата и уменьшенным образованием свободных радикалов (ROS) из комплекса I дыхательной цепи митохондрий, что в конечном итоге приводит к кардиопротективному эффекту ингибиторов ФДЭ5 в диабетическом сердце [52]. Кроме того, силденафил в миокарде больных СД2 уменьшает выраженность окислительного стресса (свободно-радикальной агрессии), способствуя повышению активности компонентов естественной системы антиоксидантной защиты клеток [52]. Другим потенциальным механизмом улучшения митохондриальной функции кардиомиоцитов на фоне постоянного приема силденафила может рассматриваться улучшение поступления в митохондрии глюкозы (уменьшение инсулинорезистентности клеток), уменьшение уровня гипертриглицеридемии и уровня провоспалительных цитокинов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2): вазоконстрикторов, в частности эндотелина-1 (EN-1), в плазме крови. Это

позволяет говорить о наличии у силденафила антиоксидантных, антигипоксических и антиатерогенных эффектов [53, 54]. В ряде исследований также описаны выраженные противовоспалительные (антицитокиновые) эффекты хронического назначения силденафила при диабетической кардиомиопатии [55, 56]. Раннее назначение силденафила экспериментальным животным способно затормозить митохондриальную дисфункцию клеток Лейдига яичек, которые синтезируют тестостерон – один из ключевых половых стероидных гормонов у мужчин, обладающий универсальными физиологическими функциями, включая жиросжигающий, нормогликемический и эндотелий-протективный эффекты, которые представляются очень важными при лечении ЭД у метаболически дискредитированных мужчин на фоне ожирения, СД2 и дефицита тестостерона, которых сегодня достаточно много среди пациентов эндокринологов и андрологов [57]. Кроме того, имеются клинические данные, подтверждающие повышение уровня тестостерона крови у мужчин при хроническом приеме силденафила за счет улучшения его секреции в системный кровоток, поскольку секреция тестостерона из клеток Лейдига яичек в системный кровоток является пассивным процессом и существенно зависит от уровня тестикулярного кровообращения, которое достоверно улучшается на фоне длительной хронической терапии силденафилом [58]. Таким образом, хроническое применение ингибиторов ФДЭ5 способно в определенной степени прямо и косвенно улучшать андрогенный статус мужчин [58]. Крайне интересной находкой последних лет стало установление у силденафила способности усиливать ангионеогенез в наиболее опасной с точки зрения негативного влияния на метаболизм инертной белой жировой ткани, способствуя ее переходу в метаболически более активную бурую жировую ткань, а также снижать секрецию адипоцитами провоспалительных цитокинов, индуцирующих эндотелиальную дисфункцию [59]. Этот факт позволяет использовать подобный эффект силденафила в комплексном лечении ожирения у мужчин, которое существенно повышает риски как СД2, так и дефицита тестостерона, и эндотелиальной дисфункции (включая ЭД и сердечно-сосудистые заболевания) у них [60, 61]. Эта метаболическая особенность силденафила крайне важна с точки зрения клинической фармакокинетики лекарственных препаратов, которые с большим трудом или практически не проникают в лишенный сосудов белый жир, что неминуемо ведет к снижению всех фармакотерапевтических методов лечения ожирения, а комбинация с силденафилом, как представляется некоторыми исследованиями, может существенно улучшить результаты лечения мужского ожирения [62]. Одновременно с этим имеются убедительные доказательства улучшения углеводного обмена на фоне терапии силденафилом, что связано с уменьшением выраженности инсулинорезистентности – фатального последствия любого ожирения, ключевого механизма эндотелиальной дисфункции и дефицита тестостерона и одновременно самой ранней (доклинической), а потому обратимой стадии СД2 [63]. Так, в одном из последних рандомизированных контролируемых клинических исследований было показано, что терапия силденафилом в течение 3 месяцев у мужчин достоверно сопровождалась уменьшением глюкозо-стимулированной секреции инсулина, снижением уровня плазминогена и уменьшением соотношения «альбумин/креатинин» в моче по сравнению с группой плацебо. При этом данный позитивный метаболический эффект сохранялся в течение 3 месяцев после отмены силденафила [64].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В НЕВРОЛОГИИ

В настоящее время хорошо известно, что повышенная экспрессия ФДЭ5 в эндотелиальных клетках приводит к нарушению синтеза цГМФ и, как следствие, к дефициту ключевого модулятора сосудистого русла – оксида азота NO, который сопровождается резким повышением чувствительности сосудистой стенки к преимущественно вазоконстрикторным медиаторным влияниям, предопределяя быстрое развитие клеточной и органно-тканевой гипоксии и ишемии. Данный механизм работает как в эндотелии крупных магистральных сосудов, так и в эндотелии микроциркуляторного русла, который в большей степени склонен к вазоконстрикции. Также известно, что мельчайшие капилляры (vasa nervorum) обеспечивают дыхание и метаболизм клеток нейротелия, которые синтезируют до 90% эндогенного оксида азота NO, в отличие от эндотелиальных клеток, производящих оставшиеся 10% NO сосудов. Таким образом, гиперэкспрессия ФДЭ5 в первую очередь приводит к нарушению метаболизма нейротелия, играющего важнейшую роль в синтезе эндогенного оксида азота NO и крайне неустойчивого к любой, даже компенсированной гипоксии [65, 66]. В этой связи ингибирование активности ФДЭ5 в нейротелии может рассматриваться как эффективная опция профилактики и лечения его любых гипоксических повреждений, объединяемых под общим термином «нейропатия», поэтому логично, что ингибиторы ФДЭ5 тестировались и при данной патологии, прежде всего при диабетической нейропатии [67–69].

Wang L. et al. (2011) изучали влияние силденафила в дозах 2 и 10 мг/кг на морфометрические, двигательные и сенсорные параметры седалищного нерва у диабетических мышей линии BKS.Cg-m + / + Leprdb / J (db / db) и установили, что у мышей с лабораторной моделью СД2 в нервной ткани седалищного нерва экспрессия ФДЭ5 была значительно повышена, тогда как толщина миелиновых оболочек, объем основного белка миелина (MBP) и толщина подкожных нервных волокон были значительно уменьшены. [70]. Лечение силденафилом значительно улучшило неврологическую функцию, оцененную по моторным и сенсорным параметрам, одновременно с увеличением толщины миелиновых оболочек, объема основного белка миелина (MBP) и толщины подкожных нервных волокон. В этом же эксперименте было выявлено, что гипергликемия повышала экспрессию ФДЭ5 в Шванновских клетках и уменьшала пролиферацию, миграцию и экспрессию нейротрофического фактора

мозга (BDNF). Блокада ФДЭ5 силденафилом увеличивала концентрацию цГМФ в Шванновских клетках и полностью устраняла негативный эффект гипергликемии на них, способствуя улучшению их функционального состояния при диабетической периферической нейропатии [70]. Другие авторы показали, что введение силденафила диабетическим животным хоть и приводило к повышенной чувствительности к болевым раздражителям, но порог боли при этом достоверно повышался [71].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В НЕФРОЛОГИИ

Хронические болезни почек (ХБП) представляют собой существенную проблему здоровья во всем мире. Традиционное нефропротективное лечение ХБП нацелено на то, чтобы замедлить прогрессирование заболевания до конечной стадии (хронической почечной недостаточности, ХПН), требующей, как правило, хронического гемодиализа или трансплантации почек, и включает в себя ограничение пищевого белка, коррекцию метаболического ацидоза и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Тем не менее существующих стандартных фармакотерапевтических опций явно недостаточно для предотвращения прогрессирования ХБП у многих пациентов, что требует разработки новых фармакотерапевтических опций в отношении сохранения почечной функции [72]. Недавние исследования ингибиторов ФДЭ5 свидетельствуют о том, что эти препараты могут иметь дополнительные терапевтические эффекты, такие как кардиопротекция и защита мозгового кровообращения (церебропротекция) [72]. В последние годы стали накапливаться результаты исследований, показывающих целесообразность и эффективность дополнительного назначения ингибиторов ФДЭ5 для профилактики и лечения ряда нефрологических заболеваний, в частности ренальной гипертензии, а также острой почечной (ОПН) и хронической почечной недостаточности (ХПН), что отражает наличие у ингибиторов ФДЭ5 выраженных нефропротективных эффектов [72]. Недавно проведенные исследования фазы II клинических испытаний продемонстрировали, что экспериментальный ингибитор ФДЭ5 длительного действия PF-00489791 уменьшает частоту и выраженность альбуминурии у пациентов с диабетической нефропатией, отодвигая, таким образом, у них время развития ХПН [73]. Доклинические и экспериментальные исследования показывают, что ингибиторы ФДЭ5 оказывают защитный эффект при диабетической нефропатии, улучшая почечную гемодинамику и уменьшая периваскулярное воспаление. В экспериментальных работах показано, что назначение этих препаратов лабораторным животным предотвращало развитие гипертензии, связанной с диабетической нефропатией ($P < 0,001$), приводило к увеличению отношения «креатинин/альбумин» мочи ($P < 0,01$), повышало скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($P < 0,001$), улучшало показатели сосудистой резистентности в почках ($P < 0,001$) и микроциркуляции почек. Более того, ингибиторы ФДЭ5 ослабляли увеличение уровня ряда биомаркеров нефропатии, а у обработанных препаратами животных улучшалась перфузия кровеносных сосудов и уменьшалась гломерулярная утечка в нефронах, что указывало на сохранение целостности почечного эндотелия (нефроангиопротекция) [74]. Подобные нефропротективные эффекты ингибиторов ФДЭ5 выявлены и в клинических исследованиях, показавших важную роль и эффективность этих препаратов как в замедлении ухудшения почечных функций при ХБП, так и в лечении ЭД у пациентов с ХБП [75–77].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Клинико-экспериментальные исследования последних лет установили факт наличия выраженной экспрессии ФДЭ5 не только в эндотелии сосудов, но и в тканях мочеполовой и репродуктивной систем женщин. Так, на основе методов молекулярной биологии в биоптатах влагалищной стенки выявлена экспрессия ФДЭ5 у 81,3% женщин, экспрессия NO-синтазы II типа здесь же (NOS II) – в 100% случаев, а экспрессия ФДЭ5 в тканях уретры выявлена в 87,5% образцов [78]. Результаты этого и целого ряда других исследований послужили толчком для дальнейшего изучения возможности, эффективности и безопасности применения ингибиторов ФДЭ5 в комплексной терапии проблем женского здоровья (включая женские сексуальные дисфункции, урологические заболевания нижних мочевых путей, гинекологические заболевания, нарушения женской фертильности). Taskin M.I. et al. (2015) в экспериментах с самками крыс показали, что предварительное назначение силденафила уменьшает выраженность цисплатин-индуцированного гистологического повреждения ткани яичников у них, что позволяет рассматривать силденафил как эффективный метод для сохранения фертильности [79].

В ряде клинико-экспериментальных исследований также доказана позитивная роль назначения силденафила для улучшения маточно-плацентарного кровообращения при беременности и профилактики синдрома внутриутробной задержки роста плода, внутриутробной гипоплазии легких и легочной гипертензии плода, а также профилактики тератогенного действия на плод, связанного с воздействием некоторых лекарственных препаратов (в частности, вальпроевой кислоты), и снижения выраженности дистресс-синдрома новорожденных [80–86]. Наряду с этим, в клинических исследованиях продемонстрирована эффективность применения перорального силденафила (по 25 мг каждые 8 часов) в течение 6 недель для увеличения объема амниотической (околоплодной) жидкости у беременных женщин с идиопатическим олигогидроамнионом (маловодием) [87].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 100 женщин с одноплодными беременностями с преэклампсией между 24-й и 33-й неделями беременности были рандомизированы на две группы: одна группа получала перорально 50 мг силденафила цитрата каждые 8 часов, вторая группа – плацебо. Первичной точкой исследования являлась степень про-

лонгации беременности от момента рандомизации до родов. Вторичными точками исследования были изменения показателей резистентности маточных, пупочных и средних мозговых артерий с помощью допплеровских, а также фатальные и материнские осложнения и неблагоприятные неонатальные исходы [88]. Результаты исследования показали, что в группе беременных, получавших силденафил, продолжительность беременности была в среднем на 4 дня дольше (14,4 сут., 95%-ный доверительный интервал 12,5–16,6 сут. по сравнению с 10,4 сут., 95%-ный доверительный интервал 8,4–12,3 сут., P = 0,008), а показатели гемодинамики лучше по сравнению с группой плацебо. При этом не наблюдалось различий в перинатальной заболеваемости, смертности или неблагоприятных последствиях между пациентками обеих групп [88].

По данным одного из последних метаанализов, основанного на оценке результатов 22 экспериментальных (мыши, крысы кролики, овцы, морские свинки) и 2 клинических рандомизированных контролируемых исследований на людях, силденафил достоверно увеличивает рост плода и снижает артериальное давление у матери только во время беременности, осложненной преэклампсией, по сравнению со здоровой беременностью (1,10 [1,06–1,13] против 1,03 [0,99–1,06], P = 0,006), при которой данные эффекты силденафила статистически не достоверны. При этом данные эффекты силденафила были одинаковыми у разных видов экспериментальных животных и наиболее выраженными при пероральном и непрерывном введении. Наблюдалась положительная корреляционная связь между дозой силденафила и ростом плода до эквивалентной дозы для человека ≈450 мг/сут. Этот метаанализ подтверждает, что силденафил улучшает рост плода и регулирование артериального давления у матери во время беременности, осложненной преэклампсией [89].

При этом, по данным другого современного метаанализа, основанного на результатах 16 исследований (n = 165), опубликованных в Scopus, PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase и Google Scholar, в целом не наблюдается серьезных побочных эффектов со стороны матери или какого-либо возрастания частоты мертворождений, смертей новорожденных или врожденных аномалий, связанных с применением силденафила женщинами во время беременности [90].

Имеются также клинико-экспериментальные доказательства эффективности и безопасности применения силденафила при лечении репродуктивных нарушений у женщин (синдром «тонкого эндометрия»), воспалительных гинекологических заболеваний и их последствий [91–93], а также женских сексуальных дисфункций, в т. ч. медикаментозно-индуцированного генеза [94–95].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В АНДРОЛОГИЧЕСКОЙ РЕПРОДУКТОЛОГИИ

В настоящее время мужское бесплодие является актуальной медико-социальной и демографической проблемой, для эффективного решения которой применяется весь современный и доступный для клинической практики фармакотерапевтический потенциал. Следует отметить, что изначально силденафил, как и другие ингибиторы ФДЭ5, практически не тестировался с точки зрения репродуктивной безопасности, поскольку был предложен для лечения ЭД у мужчин, частота которой возрастает с возрастом, а проблема рождения детей для мужчин средней и особенно старшей возрастных групп еще 20–25 лет назад не являлась столь острой и необходимой, как сегодня. Однако в XXI в. сформировались новые тренды мужской репродуктологии, когда возрастной мужчина, страдающий ЭД, стремится достичь зачатия в браке с молодой супругой, а с другой стороны, на фоне растущей в мужской популяции коморбидности отмечается «феномен омоложения» как ЭД, так и мужского бесплодия, что предъявляет повышенные требования к сперматологической безопасности всех применяемых мужчиной в процессе достижения естественного зачатия лекарственных препаратов. Сегодня у 5–8% мужчин молодого и среднего возраста, проходящих лечение в клиниках ЭКО, единственной причиной бесплодия является ЭД, т. е. неспособность передать даже фертильную сперму своей половой партнерше, и для улучшения эректильной функции они вынуждены одновременно длительно применять ингибиторы ФДЭ5 [96]. В такой ситуации репродуктивная безопасность ингибиторов ФДЭ5 является важной клинической проблемой, исследованию которой посвящено большое количество работ в современной литературе [97–100].

Установлено, что активация ФДЭ5 обычно увеличивает сократимость семявыносящих путей у мужчин, при этом некоторые ингибиторы ФДЭ5 демонстрируют тенденцию к увеличению уровня циркулирующего тестостерона. Однократное применение ингибиторов ФДЭ5 до полового акта, по-видимому, оказывает минимальное влияние на качество эякулята [101]. Несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у здоровых мужчин не обнаружили неблагоприятного воздействия длительного использования этих препаратов на качество эякулята. РКИ у бесплодных мужчин продемонстрировали умеренное улучшение качества эякулята на фоне приема ингибиторов ФДЭ5. Исследования на животных в эквивалентных дозах человека (HED) продемонстрировали аналогичные результаты, полученные у молодых мужчин, но в исследовании у стареющих самцов крыс было обнаружено прогрессирующее снижение качества сперматозоидов, сопровождающееся последовательной дегенерацией семенных канальцев. Таким образом, раздельное влияние каждого из применяющихся сегодня ингибиторов ФДЭ5 подлежит дополнительной сперматологической оценке в различных возрастных группах мужчин [101]. Согласно одному из новейших метаанализов по влиянию ингибиторов ФДЭ5 на сперматогенез, прием ингибиторов ФДЭ5 достоверно не определял объем эякулята и концентрацию сперматозоидов, однако общий процент подвижных сперматозоидов, процент общей прогрессивной подвижности и быстрой прогрессивной подвижности (категория А) после приема ингибиторов ФДЭ5 увеличивались [102]. Эти изменения наблюдались только у бесплодных муж-

чин, но не у мужчин с нормальной фертильностью. Процент морфологически нормальных сперматозоидов также увеличивался у бесплодных мужчин на фоне приема ингибиторов ФДЭ5. Ограниченные данные показали, что линейность, аномальные формы сперматозоидов, а также уровни репродуктивных гормонов (общий тестостерон, свободный тестостерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)) не изменялись на фоне лечения ингибиторами ФДЭ5. На основании этих положений экспертами был сделан вывод, что пероральный прием ингибиторов ФДЭ5 может незначительно увеличить подвижность и количество нормальных сперматозоидов только у бесплодных мужчин [102]. По данным различных авторов, одним из наиболее высоких уровней сперматологической безопасности среди всех ингибиторов ФДЭ5 обладает именно силденафил, однако при этом не следует забывать о дозозависимом характере его влияния на сперматогенез: субтерапевтические дозы силденафила (25–50 мг/сут ежедневно) обладают высокой сперматологической безопасностью, улучшая параметры сперматогенеза, но более высокие дозы (100 мг/сут ежедневно) способны их обратимо ухудшать [103, 104].

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В ОНКОЛОГИИ

В исследованиях последних лет выявлена повышенная по сравнению с нормальными клетками экспрессия ФДЭ5 в клетках многих злокачественных опухолей человека, включая аденокарциному толстого кишечника и мочевого пузыря, метастатический рак молочных желез, рак предстательной и поджелудочной желез, легких, а также рак крови (лейкемия) [105–111]. Поскольку цГМФ уменьшает рост клеток и индуцирует апоптоз, предполагается, что ФДЭ5, снижающая внутриклеточный уровень цГМФ, может участвовать во всех стадиях канцерогенеза (включая неоангиогенез, пролиферацию, прогрессирование и метастазирование), при этом установлено, что активность данного фермента увеличивается пропорционально стадии опухолевого процесса [112]. Поэтому селективные ингибиторы ФДЭ5 могут потенциально рассматриваться как мощные противоопухолевые препараты с новым механизмом действия. В экспериментах показано, что силденафил индуцировал каспаз-зависимый апоптоз и антипролиферацию при В-клеточном хроническом лимфатическом лейкозе [113], а также ингибировал рост опухолевых клеток толстой кишки, экспрессирующих высокие уровни ФДЭ5 по сравнению со здоровыми колоноцитами [114]. Кроме того, ингибиторы ФДЭ5 избирательно индуцировали апоптоз в опухолевых клетках молочной железы путем ослабления в них транскрипции белков сигнального пути Wnt/β-катенина, играющего важную роль в дифференцировке клеток и канцерогенезе, с минимальным воздействием на нормальные эпителиальные клетки молочной железы [115]. Недавнее исследование также показало, что силденафил активно взаимодействует с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в частности с ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом, и способен усиливать его противоопухолевый эффект, например, в отношении клеток глиомы человека [116]. Комбинация обоих лекарств увеличивала уровни аутофагии в раковых клетках путем инактивации сигнального внутриклеточного короткого пептида m-TOR и индукции стрессовых реакций эндоплазматического ретикулума не только в глиальных раковых клетках, но и клетках рака молочной железы [116]. В культурах клеток рака предстательной железы PC-3 и DU145 дополнительная обработка силденафилом потенцировала противоопухолевую эффективность доксорубицина, одновременно снижая риск развития кардиомиопатии у этих пациентов [117]. Силденафил и доксорубицин повышали экспрессию проапоптотических белков Bad и Bax и одновременно подавляли экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL в культурах раковых клеток предстательной железы. Кроме того, комбинированное лечение обоими препаратами приводило к дефосфорилированию белка Bad, что усиливало нарушения его гетеродимеризации с белком Bcl-xL и сопровождалось усилением доксорубицин-индуцированного клеточного апоптоза. При этом силденафил, с одной стороны, усиливал доксорубицин-индуцированный апоптоз раковых клеток предстательной железы благодаря усилению генерации в них активных форм кислорода (АФК), а с другой стороны, одновременно ослаблял индуцированную доксорубицином генерацию активных форм кислорода (АФК) в здоровых клетках предстательной железы [117]. При этом противоопухолевое действие комбинации силденафила и доксорубицина не только не приводило к увеличению кардиотоксичности, но и улучшало доксорубицин-индуцированную сердечную дисфункцию. Предполагается, что потенциальная полезная роль ингибирования ФДЭ5 в целях повышении чувствительности раковых клеток к противоопухолевым химиопрепаратам может быть обусловлена активизацией NO-сигнализации в популяциях гипоксических раковых клеток [117]. Аналогичные результаты эффективного комбинированного применения силденафила и противоопухолевых химиопрепаратов (доксорубицина, митомицина С, гемцитабина) выявлены в отношении рака яичников, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы и клеток саркомы [118]. Кроме того, было обнаружено, что силденафил активно взаимодействует с несколькими стандартными химиотерапевтическими средствами (винкристин, этопозид и цисплатин), аддитивно усиливая повреждения ДНК раковых клеток по NO-синтаз-зависимому механизму. Эти исследования показали, что силденафил усиливает химиотерапевтическую эффективность ряда противоопухолевых препаратов как на ядерном, так и митохондриальном уровне сигнальных путей в раковых клетках [119–120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в широкую клиническую практику первого в истории ингибитора ФДЭ5 силденафила, позволяющего эффективно и безопасно управлять одним из ключевых модуляторов функции эндотелия – оксидом азота NO, за открытие которого группе американских ученых в 1998 г.

была вручена Нобелевская премия, стало поистине революционным прорывом в фармакотерапии ЭД, разделившим всю историю изучения и лечения данного заболевания на до- и постсилденафиловый периоды. С тех пор прошло 20 лет, однако фармакотерапевтические возможности силденафила по-прежнему остаются в центре внимания клиницистов и исследователей. Это говорит об универсальности данного препарата в коррекции эндотелиальной дисфункции как одного из ключевых патоморфологических таргетов возраст-ассоциированных заболеваний современного человека независимо от их нозологической и профильной принадлежности. Суммированные в данной статье результаты современных клинико-экспериментальных исследований по эффективности и безопасности клинического применения силденафила в кардиологии, эндокринологии, неврологии, нефрологии, акушерстве и гинекологии, андрологической репродуктологии и онкологии являются отражением ренессанса, или «второго клинического пришествия», силденафила, позволяющего эффективно и безопасно управлять здоровьем пациентов независимо от гендерных особенностей в рамках междисциплинарного подхода как одного из принципов современной эффективной профилактической и лечебной медицины.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hatzimouratidis K., Giuliano F., Moncada I., Muneer A., Salonia A., Verze P., et al. *Management of Male Sexual Dysfunction*. EAU Guideline, 2017.
2. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T.R.W., et al. *Management of Non-neurogenic Male LUTS*. EAU Guideline, 2017.
3. Derry F., Hultling C., Seftel A.D., Sipski M.L. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urol.* 2002; 60(2 Suppl 2): 49–57.
4. Vrentzos G.E., Paraskevas K.I., Mikhailidis D.P. Erectile dysfunction: a marker of early coronary heart disease. *Hellenic J Cardiol.* 2007; 48(4): 1851–191.
5. Guay A.T. ED2: erectile dysfunction – endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36(2): 453–463. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.03.007.
6. Ito M., Nishikawa M., Fujioka M., Miyahara M., Isaka N., Shiku H., et al. Characterization of the isoenzymes of cyclic nucleotide phosphodiesterase in human platelets and the effects of E4021. *Cell Signal.* 1996; 8: 575–581. DOI: 10.1016/S0898-6568(96)00112-X.
7. Wallis R.M., Corbin J.D., Francis S.H., Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 3C–12C.
8. Loughney K., Hill T.R., Florio V.A., Uher L., Rosman G.J., Wolda S.L., et al. Isolation and characterization of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene.* 1998; 216:139–147.
9. Das A., Xi L., Kukreja R.C. Protein kinase G-dependent cardioprotective mechanism of phosphodiesterase-5 inhibition involves phosphorylation of ERK and GSK3beta. *J Biol Chem.* 2008; 283: 29572–29585. DOI: 10.1074/jbc.M801547200. Epub 2008 Aug 21.
10. Senzaki H., Smith C.J., Juang G.J., Isoda T., Mayer S.P., Ohler A., et al. Cardiac phosphodiesterase 5 (cGMP-specific) modulates beta-adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. *FASEB J.* 2001; 15: 1718–1726. DOI: 10.1096/fj.00-0538com.
11. Nagendran J., Archer S.L., Soliman D., Gurtu V., Moudgil R., Haromy A., et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation.* 2007; 116: 238–248. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655266.
12. Pokreisz P., Vandenwijngaert S., Bito V., Van den Bergh A., Lenaerts I., Busch C., et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation.* 2009;119:408–416. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.822072. Epub 2009 Jan 12.
13. Takimoto E., Champion H.C., Li M., Belardi D., Ren S., Rodriguez E.R., et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2005; 11:214–222. DOI: 10.1038/nm1175.
14. Vandeput F., Krall J., Ockaili R., Salloum F.N., Florio V., Corbin J.D., et al. cGMP-hydrolytic activity and its inhibition by sildenafil in normal and failing human and mouse myocardium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330: 884–891. DOI: 10.1124/jpet.109.154468.
15. Lukowski R., Krieg T., Rybalkin S.D., Beavo J., Hofmann F. Turning on cGMP-dependent pathways to treat cardiac dysfunctions: boom, bust, and beyond. *Trends Pharmacol Sci.* 2014; 35: 404–413. DOI: 10.1016/j.tips.2014.05.003. Epub 2014 Jun 16.
16. Lukowski R., Rybalkin S.D., Loga F., Leiss V., Beavo J.A., Hofmann F. Cardiac hypertrophy is not amplified by deletion of cGMP-dependent protein kinase I in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 5646–5651. DOI: 10.1073/pnas.1001360107. Epub 2010 Mar 8.
17. Ockaili R., Salloum F., Hawkins J., Kukreja R.C. Sildenafil (Viagra) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K(ATP) channels in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283: H1263–H1269.DOI: 10.1152/ajpheart.00324.2002.
18. Salloum F.N., Takenoshita Y., Ockaili R.A., Daoud V.P., Chou E., Yoshida K., Kukreja RC. Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial K(ATP) channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits. *J Mol Cell Cardiol.* 2007; 42: 453–458. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2006.10.015.
19. Bremer Y.A., Salloum F., Ockaili R., Chou E., Moskowitz W.B., Kukreja R.C. Sildenafil citrate (viagra) induces cardioprotective effects after ischemia/reperfusion injury in infant rabbits. *Pediatr Res.* 2005; 57: 22–27. DOI: 10.1186/s13054-014-0641-7.
20. Wang X., Fisher P.W., Xi L., Kukreja R.C. Essential role of mitochondrial Ca2+-activated and ATP-sensitive K+ channels in sildenafil-induced late cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 105–113. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.10.006.
21. Salloum F.N., Abbate A., Das A., Houser J.E., Mudrick C.A., Qureshi I.Z., et al. Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H1398–H1406. DOI: 10.1152/ajpheart.91438.2007.
22. Salloum F.N., Das A., Thomas C.S., Yin C., Kukreja R.C. Adenosine A(1) receptor mediates delayed cardioprotective effect of sildenafil in mouse. *J Mol Cell Cardiol.* 2007; 43: 545–551. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.08.014.
23. Chau V.Q., Salloum F.N., Hoke N.N., Abbate A., Kukreja R.C. Mitigation of the progression of heart failure with sildenafil involves inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300: H2272–H2279. DOI: 10.1152/ajpheart.00654.2010. Epub 2011 Mar 11.
24. Noma K., Oyama N., Liao J.K. Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 290:C661–C668. DOI: 10.1152/ajpcell.00459.2005.
25. Zusman R.M. Cardiovascular data on sildenafil citrate. *Am J Cardiol.* 1999; 5(83): 1-2.
26. Guazzi M., Tumminello G., Di Marco F., Guazzi M.D. Influences of Sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76: 371–378. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.06.003.
27. Lewis G.D., Lachmann J., Camuso J., Lepore J.J., Shin J., Martinovic M.E., et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation.* 2007; 115: 59–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.626226.
28. Muller-Ehmsen J., Whittaker P., Kloner R.A., Dow J.S., Sakoda T., Long T.I., et al. Survival and development of neonatal rat cardiomyocytes transplanted into adult myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34:107–116. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1491.
29. Pagani F.D., Der Simonian H., Zawadzka A., Wetzel K., Edge A.S., Jacoby D.B., et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:879–888.
30. Hoke N.N., Salloum F.N., Kass D.A., Das A., Kukreja R.C. Preconditioning by phosphodiesterase-5 inhibition improves therapeutic efficacy of adipose-derived stem cells following myocardial infarction in mice. *Stem Cells.* 2012; 30: 326–335. DOI: 10.1002/stem.789.
31. Kukreja R.C. Sildenafil and cardioprotection. *Curr Pharm Des.* 2013;19(39):6842–6847.
32. Handa P., Tateya S., Rizzo N.O., Cheng A.M., Morgan-Stevenson V., Han C.Y., et al. Reduced vascular nitric oxide-cGMP signaling contributes to adipose tissue inflammation during high-fat feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(12):2827–2835. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.236554. Epub 2011 Sep 8.
33. Das A., Durrant D., Salloum F.N., Xi L., Kukreja R.C. PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacol Ther.* 2015;147:12–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.10.003. Epub 2014 Oct 31.

34. Takimoto E., Champion H.C., Li M., Belardi D., Ren S., Rodriguez E.R., et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2005; 11: 214–222. DOI: 10.1038/nm1175.
35. Kim K.H., Kim Y.J., Ohn J.H., Yang J., Lee S.E., Lee S.W., et al. Long-term effects of sildenafil in a rat model of chronic mitral regurgitation: benefits of ventricular remodeling and exercise capacity. *Circulation.* 2012; 125:1390–1401. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065300. Epub 2012 Feb 8.
36. Zhang M., Kass D.A. Phosphodiesterases and cardiac cGMP: evolving roles and controversies. *Trends Pharmacol Sci.* 2011; 32: 360–365. DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.019.
37. Igarashi A., Inoue S., Ishii T., Tsutani K., Watanabe H. Comparative Effectiveness of Oral Medications for Pulmonary Arterial Hypertension. *Int Heart J.* 2016; 57(4):466–472. DOI: 10.1536/ihj.15-459. Epub 2016 Jul 7.
38. Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I., Anton B., Ladenson P.W. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 2009; 94:1853–1878. DOI: 10.1210/jc.2008-2291.
39. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA.* 2002; 288: 1723–1727.
40. Geiss L.S., Pan L., Cadwell B. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. *Am. J. Prev. Med.* 2006; 30: 371–377. DOI: 10.1016/j.amepre.2005.12.009.
41. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., Nelson D.E., Engelgau M.M., Vinicor F., et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990–1998. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1278–1283.
42. Schmidt M.I., Duncan B.B. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med.* 2003; 41(9):1120–1130. DOI: 10.1515/CCLM.2003.174.
43. Singh H., Venkatesan V. Treatment of «Diabesity»: Beyond Pharmacotherapy. *Curr Drug Targets.* 2018; 19(14):1672–1682. DOI: 10.2174/1389450119666180621093833.
44. Kouidrat Y., Pizzol D., Cosco T., Thompson T., Carnaghi M., Bertoldo A., et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med.* 2017; 34(9):1185–1192. DOI: 10.1111/dme.13403. Epub 2017 Jul 18.
45. Corona G., Monami M., Rastrelli G., Aversa A., Sforza A., Lenzi A., et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 2011; 34(6 Pt 1):528–540. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01117.x. Epub 2010 Oct 24.
46. Cai X., Tian Y., Wu T., Cao C.X., Li H., Wang K.J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl.* 2014; 16(1):146–152. DOI: 10.4103/1008-682X.122346.
47. Aversa A., Vitale C., Volterrani M., Fabbri A., Spera G., Fini M., et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25:37–44. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02298.x.
48. Kloner R.A., Comstock G., Levine L.A., Tiger S., Stecher V.J. Investigational noncardiovascular uses of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12:2297–2313. DOI: 10.1517/14656566.2011.600306. Epub 2011 Jul 21.
49. Desouza C., Parulkar A., Lumpkin D., Akers D., Fonseca V.A. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:1336–1339.
50. Stirban A., Laude D., Elghozi J.L., Sander D., Agelink M.W., Hilz M.J., et al. Acute effects of sildenafil on flow mediated dilatation and cardiovascular autonomic nerve function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25:136–143. DOI: 10.1002/dmrr.921.
51. Grover-Paez F., Villegas R.G., Guillen O.R. Sildenafil citrate diminishes microalbuminuria and the percentage of A1c in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78: 136–140. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.02.006.
52. Koka S., Aluri H.S., Xi L., Lesnefsky E.J., Kukreja R.C. Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 with tadalafil attenuates mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic hearts: potential role of NO/SIRT1/PGC-1alpha signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014; 306: H1558–H1568.DOI: 10.1152/ajpheart.00865.2013. Epub 2014 Apr 11.
53. Behr-Roussel D., Oudot A., Compagnie S., Gorny D., Le Coz O., Bernabe J., et al. Impact of a long-term sildenafil treatment on pressor response in conscious rats with insulin resistance and hypertriglyceridemia. *Am J Hypertens.* 2008; 21(11):1258–1263. DOI: 10.1038/ajh.2008.273. Epub 2008 Sep 11.
54. Ayala J.E., Bracy D.P., Julien B.M., Rottman J.N., Fueger P.T., Wasserman D.H. Chronic treatment with sildenafil improves energy balance and insulin action in high fat-fed conscious mice. *Diabetes.* 2007; 56(4):1025–1033. DOI: 10.2337/db06-0883.
55. Giannetta E., Feola T., Gianfrilli D., Pofi R., Dall'Armi V., Badagliacca R., et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2014;12: 185. DOI: 10.1186/s12916-014-0185-3.
56. Giannetta E., Isidori A.M., Galea N., Carbone I., Mandosi E., Vizza C.D., et al. Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation.* 2012; 125: 2323–2333. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063412. Epub 2012 Apr 11.
57. Lin Y.C., Leu S., Sun C.K., Yen C.H., Kao Y.H., Chang L.T., et al. Early combined treatment with sildenafil and adipose-derived mesenchymal stem cells preserves heart function in rat dilated cardiomyopathy. *J Transl Med.* 2010; 8: 88. DOI: 10.1186/1479-5876-8-88.
58. Saraiva K.L., Silva A.K., Wanderley M.I., De Araújo A.A., De Souza J.R., Peixoto C.A. Chronic treatment with sildenafil stimulates Leydig cell and testosterone secretion. *Int J Exp Pathol.* 2009; 90(4): 454–462. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2009.00660.x.
59. Mitschke M.M., Hoffmann L.S., Gnad T., Scholz D., Kruithoff K., Mayer P., et al. Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue. *FASEB J.* 2013; 27(4):1621–1630. DOI: 10.1096/fj.12-221580. Epub 2013 Jan 9.
60. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Rev. Urol.* 2010; 12(4): 157–180. DOI: 0.3909/riu0487.
61. Yassin A.A., El-Sakka A.I., Saad F. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Androl.* 2008; 40: 259–264. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00851.x.
62. Soares M.A., Ezeamuzie O.C., Ham M.J., Duckworth A.M., Rabbani P.S., Saadeh P.B., et al. Targeted protection of donor graft vasculature using a phosphodiesterase inhibitor increases survival and predictability of autologous fat grafts. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135(2):488–499. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000909.
63. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Силденафил – новые грани известных фармакотерапевтических опций при лечении эректильной дисфункции. *Hi+Med. Высокие технологии в медицине.* 2016; 10(47): 58–61. [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Sildenafil – new facets of well-known pharmacotherapeutic options in the treatment of erectile dysfunction. *Hi + Med. High technology in medicine.* 2016; 10 (47): 58–61.] (In Russ).
64. Ramirez C.E., Nian H., Yu C., Gamboa J.L., Luther J.M., Brown N.J., et al. Treatment with Sildenafil Improves Insulin Sensitivity in Prediabetes: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4533–4540. DOI: 10.1210/jc.2015-3415. Epub 2015 Nov 18.
65. Koppiker N. Use of cGMP PDE5 inhibitors in the treatment of neuropathy: a review of the patent literature. *IDrugs.* 2002; 5(5):448–453.
66. Hackett G. PDE5 inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(9):1123–1126. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01087.x
67. Jia L., Wang L., Chopp M., Zhang Y., Szalad A., Zhang Z.G. MicroRNA 146a locally mediates distal axonal growth of dorsal root ganglia neurons under high glucose and sildenafil conditions. *Neuroscience.* 2016; 329: 43–53. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.005. Epub 2016 May 7.
68. Hatzimouratidis K., Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diab Rep.* 2014;14(11): 545. DOI: 10.1007/s11892-014-0545-6.
69. La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E., Lotti F., Favilla V., Morgia G., et al. Seminal vesicles and diabetic neuropathy: ultrasound evaluation after prolonged treatment with a selective phosphodiesterase-5 inhibitor. *Androl.* 2013; 1(2): 245–250. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00025.x. Epub 2012 Nov 29.
70. Wang L., Chopp M., Szalad A., Liu Z., Bolz M., Alvarez F.M., et al. Phosphodiesterase-5 is a therapeutic target for peripheral neuropathy in diabetic mice. *Neuroscience.* 2011; 193: 399–410. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.039. Epub 2011 Jul 27.
71. Patil C.S., Singh V.P., Singh S., Kulkarni S.K. Modulatory effect of the PDE-5 inhibitor sildenafil in diabetic neuropathy. *Pharmacol.* 2004; 72: 190–195. DOI: 10.1159/000080104.
72. Afsar B., Ortiz A., Covic A., Gaipov A., Esen T., Goldsmith D., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47(9):1521–1528. DOI: 10.1007/s11255-015-1071-4. Epub 2015 Aug 5.
73. Brown K.E., Dhaun N., Goddard J., Webb DJ. Potential therapeutic role of phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension.* 2014;63(1):5–11. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01774. Epub 2013 Oct 7.
74. Pofi R., Fiore D., De Gaetano R., Panio G., Gianfrilli D., Pozza C., et al. Phosphodiesterase-5 inhibition preserves renal hemodynamics and function in mice with diabetic kidney disease by modulating miR-22 and BMP7. *Sci Rep.* 2017; 7: 44584. DOI: 10.1038/srep44584.
75. Shen K., Johnson D.W., Gobe G.C. The role of cGMP and its signaling pathways in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311(4): F671–F681. DOI: 10.1152/ajprenal.00042.2016. Epub 2016 Jul 13.
76. Lasaponara F., Sedigh O., Pasquale G., Bosio A., Rolle L., Ceruti C., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment for erectile dysfunction in patients with end-stage renal disease receiving dialysis or after renal transplantation. *J Sex Med.* 2013;10(11):2798–2814. DOI: 10.1111/jsm.12038. Epub 2013 Jan 24.
77. Vecchio M., Navaneethan S.D., Johnson D.W., Lucisano G., Graziano G., Querques M., et al.

Treatment options for sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):985–995. DOI: 10.2215/CJN.09081209. Epub 2010 May 24.
78. Pace G., Palumbo P., Miconi G., Silvestri V., Cifone M.G., Vicentini C. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study. *World J Urol*. 2011;29(2):243–248. DOI: 10.1007/s00345-010-0517-7. Epub 2010 Feb 23.
79. Taskin M.I., Yay A., Adali E., Balcioglu E., Inceboz U. Protective effects of sildenafil citrate administration on cisplatin-induced ovarian damage in rats. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):272–277. DOI: 10.3109/09513590.2014.984679. Epub 2014 Dec 8.
80. El-Sayed M.A., Saleh S.A., Maher M.A., Khidre A.M. Utero-placental perfusion Doppler indices in growth restricted fetuses: effect of sildenafil citrate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(8): 1045–1050. DOI: 10.1080/14767058.2017.1306509. Epub 2017 Mar 27.
81. Oyston C., Stanley J.L., Oliver M.H., Bloomfield F.H., Baker P.N. Maternal Administration of Sildenafil Citrate Alters Fetal and Placental Growth and Fetal-Placental Vascular Resistance in the Growth-Restricted Ovine Fetus. *Hypertension*. 2016; 68(3):760–767. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07662. Epub 2016 Jul 18.
82. Russo F.M., Toelen J., Eastwood M.P., Jimenez J., Miyague A.H., Vande Velde G., et al. Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia. *Thorax*. 2016; 71(6): 517–525. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207949. Epub 2016 Mar 17.
83. Tiboni G.M., Ponzano A. Prevention of valproic acid-induced neural tube defects by sildenafil citrate. *Reprod Toxicol*. 2015; 56: 175–179. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.03.004. Epub 2015 Mar 20.
84. Dunn L., Flenady V., Kumar S. Reducing the risk of fetal distress with sildenafil study (RIDSTRESS): a double-blind randomised control trial. *J Transl Med*. 2016; 14: 15. DOI: 10.1186/s12967-016-0769-0.
85. George E.M., Palei A.C., Dent E.A., Granger J.P. Sildenafil attenuates placental ischemia-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305(4):R397–403. DOI: 10.1152/ajpregu.00216.2013. Epub 2013 Jun 19.
86. Villanueva-García D., Mota-Rojas D., Hernández-González R., Sánchez-Aparicio P., Alonso-Spilsbury M., Trujillo-Ortega M.E., et al. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. *J Obstet Gynaecol*. 2007; 27(3):255–259. DOI: 10.1080/01443610701194978.
87. Maher M.A., Sayyed T.M., Elkhouly N. Sildenafil Citrate Therapy for Oligohydramnios: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(4): 615–620. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001928.
88. Trapani A.Jr., Gonçalves L.F., Trapani T.F., Vieira S., Pires M., Pires M.M. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128(2): 253–259. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001518.
89. Paauw N.D., Terstappen F., Ganzevoort W., Joles J.A., Gremmels H., Lely A.T. Sildenafil During Pregnancy: A Preclinical Meta-Analysis on Fetal Growth and Maternal Blood Pressure. *Hypertension*. 2017; 70(5):998–1006. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09690. Epub 2017 Sep 11.
90. Dunn L., Greer R., Flenady V., Kumar S. Sildenafil in Pregnancy: A Systematic Review of Maternal Tolerance and Obstetric and Perinatal Outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2017; 41(2):81–88. DOI: 10.1159/000453062. Epub 2016 Dec 8.
91. Biyiksiz P.C., Filiz S., Vural B. Is sildenafil citrate affect endometrial receptivity? An immunohistochemical study. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(10):767–774. DOI: 10.3109/09513590.2010.540601. Epub 2010 Dec 29.
92. Takasaki A., Tamura H., Miwa I., Taketani T., Shimamura K., Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrialthickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril*. 2010; 93(6):1851–1858. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.062. Epub 2009 Feb 6.
93. Zinger M., Liu J.H., Thomas M. A. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15(4):442–444. DOI: 10.1089/jwh.2006.15.442.
94. Nurnberg H.G., Hensley P.L., Heiman J.R., Croft H.A., Debattista C., Paine S. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300(4):395–404.DOI: 10.1001/jama.300.4.395.
95. Gao L., Yang L., Qian S., Li T., Han P., Yuan J. Systematic review and meta-analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 133(2):139–145. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.08.015. Epub 2015 Dec 17.
96. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Мужское бесплодие и эректильная дисфункция: влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез. *РМЖ*. 2015; 11:626. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. Male infertility and erectile dysfunction: the effect of type 5 phosphodiesterase inhibitors on spermatogenesis. *RMJ*. 2015; 11: 626.] (In Russ).
97. Aversa A., Mazzilli F., Rossi T., Delfino M., Isidori A.M., Fabbri A. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. *Hum Reprod*. 2000; 15(1): 131–134.
98. Purvis K., Muirhead G.J., Harness J.A. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(Suppl. 1): 53–60. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.00033.x
99. Du Plessis S.S., de Jongh P.S., Franken D.R. Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function. *Fertil Steril*. 2004; 81(4):1026–1033. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.054.
100. Jannini E.A., Lombardo F., Salacone P. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. *Fertil Steril*. 2004; 81(3): 705–707.
101. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Phosphodiesterase Inhibitors (PDE Inhibitors) and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1034: 29–38. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8_5.
102. Tan P., Liu L., Wei S., Tang Z., Yang L., Wei Q. The Effect of Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors on Sperm Parameters: A Meta-analysis and Systematic Review. *Urol*. 2017; 105:54–61. DOI: 10.1016/j.urology.2017.02.032. Epub 2017 Mar 1.
103. Dimitriadis F., Giannakis D., Pardalidis N., Zikopoulos K., Paraskevaidis E., Giotitsas N., et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian J Androl*. 2008;10(1):115–133. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00373.x
104. Mostafa T. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and sperm functions. *Int J Impot Res*. 2008;20(6): 530–536. DOI: 10.1038/ijir.2008.29. Epub 2008 Jul 3.
105. Epstein P.M., Hachisu R. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in normal and leukemic human lymphocytes and lymphoblasts. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res*. 1984; 16: 303–324.
106. Joe A.K., Liu H., Xiao D., Soh J.W., Pinto J.T., Beer D.G., et al. Exisulind and CP248 induce growth inhibition and apoptosis in human esophageal adenocarcinoma and squamous carcinoma cells. *J Exp Ther Oncol*. 2003; 3: 83–94.
107. Lim J.T., Piazza G.A., Pamukcu R., Thompson W.J., Weinstein I.B. Exisulind and related compounds inhibit expression and function of the androgen receptor in human prostate cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2003;9:4972–4982.
108. Piazza G.A., Thompson W.J., Pamukcu R., Alila H.W., Whitehead C.M., Liu L., et al. Exisulind, a novel proapoptotic drug, inhibits rat urinary bladder tumorigenesis. *Cancer Res*. 2001; 61: 3961–3968.
109. Singer A.L., Sherwin R.P., Dunn A.S., Appleman M.M. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in neoplastic and nonneoplastic human mammary tissues. *Cancer Res*. 1976; 36: 60–66.
110. Whitehead C.M., Earle K.A., Fetter J., Xu S., Hartman T., Chan D.C., et al. Exisulind-induced apoptosis in a non-small cell lung cancer orthotopic lung tumor model augments docetaxel treatment and contributes to increased survival. *Mol Cancer Ther*. 2003;2:479–488.
111. Zhu B., Vemavarapu L., Thompson W.J., Strada S.J. Suppression of cyclic GMP-specific phosphodiesterase 5 promotes apoptosis and inhibits growth in HT29 cells. *J Cell Biochem*. 2005; 94: 336–350. DOI: 10.1002/jcb.20286.
112. Karami-Tehrani F., Moeinifard M., Aghaei M., Atri M. Evaluation of PDE5 and PDE9 expression in benign and malignant breast tumors. *Arch Med Res*. 2012; 43:470–475. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.08.006. Epub 2012 Sep 7.
113. Sarfati M., Mateo V., Baudet S., Rubio M., Fernandez C., Davi F., et al. Sildenafil and vardenafil, types 5 and 6 phosphodiesterase inhibitors, induce caspase-dependent apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*. 2003; 101: 265–269. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0075.
114. Li N., Xi Y., Tinsley H.N., Gurpinar E., Gary B.D., Zhu B., et al. Sulindac selectively inhibits colon tumor cell growth by activating the cGMP/PKG pathway to suppress Wnt/beta-catenin signaling. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12:1848–1859. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0048. Epub 2013 Jun 26.
115. Tinsley H.N., Gary B.D., Keeton A.B., Lu W., Li Y., Piazza G.A. Inhibition of PDE5 by sulindac sulfide selectively induces apoptosis and attenuates oncogenic Wnt/beta-catenin-mediated transcription in human breast tumor cells. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4: 1275–1284. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0095. Epub 2011 Apr 19.
116. Booth L., Roberts J.L., Cruickshanks N., Tavallai S., Webb T., Samuel P., et al. PDE5 inhibitors enhance Celecoxib killing in multiple tumor types. *J Cell Physiol*. 2015; 230(5): 1115–1127. DOI: 10.1002/jcp.24843.
117. Das A., Durrant D., Mitchell C., Mayton E., Hoke N.N., Salloum F.N., et al. Sildenafil increases chemotherapeutic efficacy of doxorubicin in prostate cancer and ameliorates cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 18202–18207. DOI: 10.1073/pnas.1006965107. Epub 2010 Sep 30.
118. Booth L., Roberts J.L., Cruickshanks N., Conley A., Durrant D.E., Das A., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors enhance chemotherapy killing in gastrointestinal/genitourinary cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2014; 85: 408–419. DOI: 10.1124/mol.113.090043. Epub 2013 Dec 18.
119. Roberts J.L., Booth L., Conley A., Cruickshanks N., Malkin M., Kukreja R.C., et al. PDE5 inhibitors enhance the lethality of standard of care chemotherapy in pediatric CNS tumor cells. *Cancer Biol Ther*. 2014; 15: 758–767. DOI: 10.4161/cbt.28553. Epub 2014 Mar 20.
120. El-Naa M.M., Othman M., Younes S. Sildenafil potentiates the antitumor activity of cisplatin by induction of apoptosis and inhibition of proliferation and angiogenesis. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10: 3661-3672. DOI: 10.2147/DDDT.S107490.

XVII Научно-практическая конференция

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ, РИСКИ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Тематическая выставочная экспозиция

3-4 апреля 2019 года

Здание Правительства Москвы ул. Новый Арбат, д. 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XVII Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений», которая проводится 3 – 4 апреля 2019 года, в здании Правительства Москвы.

Конференция проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы».

Цель конференции

- Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен достижениями, результатами;
- Повышение профессионального уровня и квалификации врачей эпидемиологов и специалистов смежных специальностей;
- Повышение качества оказываемых услуг медицинских организаций;
- Эффективное использование возможностей и средств медицинских организаций;
- Обмен опытом по санитарно-противоэпидемическим (профилактическим) мероприятиям в части контроля за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи на всех уровнях;
- Своевременная диагностика и мониторинг инфекций, связанными с оказанием медицинской помощи;
- Улучшение качества жизни пациента, профилактика и лечение осложнений.

Основные направления

- Эпидемиология и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) на современном этапе в мире, Российской Федерации, в городе Москве;
- Организация санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в части контроля за (ИСМП) на всех уровнях оказания медицинской помощи. Требования к организации этих мероприятий в операционных, отделениях анестезиологии и реанимации и других отделениях групп риска и асептического профиля;
- Эпидемиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии;
- Методы и технологии в диагностике и лечении пациентов по всем направлениям оказаниям медицинской помощи в части профилактики (ИСМП). Инфекционный контроль и эпидемиологическая безопасность;
- Внедрение современных достижений в части дезинфекции, стерилизации в медицинских организациях;
- Мониторинг возбудителей ИСМП, циркулирующих в медицинских организациях, современные методы их диагностики и тактика персонала при их выявлении;
- Лекарственная устойчивость возбудителей ИСМП. Антибиотикорезистентность, контроль и профилактика;
- Безопасность среды пребывания пациентов. Обеспечение безопасной воздушной среды;
- Безопасность медицинских изделий, дезинфицирующих препаратов, кожных антисептиков и методы оценки их эффективности;
- Взаимодействие и ответственность медицинской организации и производителя;
- Защита медицинского персонала от ИСМП. Гигиена рук медицинского персонала;
- Организация биологической безопасности при работе лабораторий медицинских организаций, при обращении с медицинскими отходами;
- Аутсорсинг в организациях, осуществляющих медицинскую помощь. Обеспечение биологической безопасности при введении этой технологии в деятельность медицинской организации: экономические аспекты в проблеме ИСМП;
- Эпидемиология и вакцинопрофилактика;
- Проведение противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больных, подозрительных на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также социально значимых инфекционных заболеваний.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи учреждений здравоохранения Москвы, Московской области и других регионов (по статистике, в 2018г. в конгрессно-выставочном мероприятии приняло участие 750 человек, on-line – около 550 человек).

Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Министерства здравоохранения РФ, Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- Современных средств дезинфекции и стерилизации;
- Кожных антисептиков;
- Антибиотиков, антимикробных препаратов;
- Стерилизационных упаковочных материалов;
- Современных расходных материалов для дезинфекции и стерилизации;
- Моющих средств;
- Индикаторов контроля параметров процесса стерилизации, контроля концентраций растворов дезинфицирующих средств;
- Стерилизационного оборудования, автоклавов, сухожаровых шкафов, дистилляторов, моечно-дезинфекционных машин;
- Ультразвуковых моек;
- УФ-обеззараживателей воздуха и поверхностей в помещении;
- Установок для обеззараживания воздуха;
- Одноразовых медицинских материалов;
- Машинок для упаковки инструмента;
- Камер для стерильного хранения инструмента;
- Асептических материалов и одноразового белья для операционных;
- Приборов и реактивов для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний;
- Средств контроля и оборудования для «холодовой цепи».

Организатор: Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Время проведения: 3-4 апреля 2019 г., с 9:00 до 18:00.
Адрес проведения: здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36).

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.

Материалы конференции, пакет участника предоставляется при регистрации.
По окончании конференции выдается свидетельство участника.

Организована on-line трансляция конференции.

Координатор проекта: Желтякова Ольга Александровна
E-mail: zh.olga@imfd.ru

Менеджер проекта: Носова Дарья Дмитриевна
E-mail: n.daria@imfd.ru

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1
Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)
E-mail: info@imfd.ru **Сайт:** www.imfd.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209

ПРАКТИКА

Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов:

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

М.В. ЛЕОНОВА, Э.Э. АЛИМОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Леонова Марина Васильевна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации Ассоциация клинических фармакологов России; тел.: +7 (915) 320-43-79; e-mail: anti23@mail.ru

Алимова Эльмира Эрфановна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alimovaee@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

НПВП относятся к наиболее часто применяемым лекарственным средствам в клинической практике для обезболивания при различных заболеваниях. К настоящему времени накоплен значительный научный материал по фармакогенетике НПВП и роли генетических факторов, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, изменяя эффективность и профиль токсичности. Наиболее клинически значимые изменения в фармакокинетике у носителей медленных аллелей CYP2C9*3 выявлены для целекоксиба и флурбипрофена, что определяет необходимость тестирования и снижения доз препаратов. Проведены исследования по изучению роли полиморфизма метаболизирующих ферментов CYP2C9, CYP2C8, UGT в развитии гастротоксичности и желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема НПВП, а также гепатотоксичности диклофенака. Показана ассоциация «медленных» аллелей CYP2C8*3 и CYP2C9*2,*3 с риском развития желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом НПВП, которые являются субстратами CYP2C9 и CYP2C8. Изучено воздействие вариантов аллелей PTGS1 (гена ЦОГ-1) и PTGS2 (гена ЦОГ-2) на фармакодинамику, эффективность и токсичность НПВП, в частности на выраженность аналгезирующего эффекта и кардиотоксичность препаратов. Таким образом, определены фармакогенетические предикторы неблагоприятных эффектов, которые пациенты могут испытывать, и необходимость коррекции дозы на основе генотипа пациента или индивидуализации выбора альтернативных НПВП для повышения эффективности обезболивания.

Ключевые слова: *НПВП, генетический полиморфизм, изоформа CYP2C9, фармакокинетика, фармакодинамика, гастротоксичность*

Для цитирования: Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский совет.* 2018; 21: 204-209. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs:

EXISTING PROBLEMS FOR CLINICAL PRACTICE

Marina V. LEONOVA, Elmira E. ALIMOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova, Moscow, 117997

Author credentials:

Leonova Marina Vasilievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr.Member of RANS, Clinical Pharmacologist, Member of the Interregional Public Organization: Association of Clinical Pharmacologists of Russia; tel.: +7 (915) 320-43-79; e-mail: anti23@mail.ru

Alimova Elmira Erfanovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of General Medicine, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: alimovaee@yandex.ru

ABSTRACT

NSAIDs are the most commonly used drugs in clinical practice for pain relief in various diseases. To date, considerable scientific material has been accumulated on the pharmacogenetics of NSAIDs and the role of genetic factors that can influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, changing the efficacy and toxicity profile. The most clinically significant changes in pharmacokinetics in carriers of slow alleles of CYP2C9*3 have been identified for celecoxib and flurbiprofen, which determines the need for testing and lowering of drug doses. Studies were carried out to study the role of polymorphism of the metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C8, UGT in the development of gastrotoxicity and gastrointestinal bleeding during application NSAIDs, as well as diclofenac's hepatotoxicity. The association of «slow» alleles CYP2C8*3 and CYP2C9*2,*3 with the risk of gastrointestinal bleeding associated with NSAID use, which are substrates of CYP2C9 and CYP2C8, is shown. The effect of variants of alleles PTGS1 (gene COX-1) and PTGS2 (gene COX-2) on pharmacodynamics, efficacy and toxicity of NSAIDs, in particular, the severity of the

analgesic effect and cardiotoxicity of the drugs, was studied. In this way, pharmacogenetic predictors of adverse effects that patients can experience, and the need for dose adjustment based on the patient's genotype, or individualizing the choice of alternative NSAIDs to increase the effectiveness of analgesia, have been determined.

Keywords: *NSAIDs, genetic polymorphism, CYP2C9 isoform, pharmacokinetics, pharmacodynamics, gastrotoxicity, gastrointestinal bleeding, hepatotoxicity*

For citing: Leonova M.V., Alimova E.E. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 204-209. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

НПВП относятся к наиболее часто применяемым лекарственным средствам в клинической практике. Основные показания к применению НПВП разнообразны – от острых респираторных заболеваний для жаропонижающего и противовоспалительного действия до заболеваний опорно-двигательной системы и широкого спектра состояний, сопровождающихся болевым синдромом, включая послеоперационные и посттравматические боли, почечную и билиарную колику, боль при гинекологических, онкологических заболеваниях, головную боль и мигрень [1]. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показатель потребления НПВП составляет почти 30 млн человек, среди них 40% – лица пожилого возраста, и эта цифра постоянно растет [2].

Основной клинический эффект НПВП – анальгезирующий. Эффективность НПВП обычно не подвергается сомнению и связана с ингибированием внутриклеточного фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который участвует в синтезе целого ряда простагландинов и лейкотриенов, реализующих развитие воспаления, а также протективных эффектов. Вместе с тем использование НПВП связано с серьезными побочными (токсическими) реакциями, главным образом в желудочно-кишечном тракте, почечной и сердечно-сосудистой системе [1].

К настоящему времени накоплен значительный научный материал по фармакогенетике НПВП и роли генетических факторов, которые могут влиять на фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) препаратов, изменяя эффективность и профиль токсичности. Важно понимать, что индивидуальные генетические вариации могут позволить каждому пациенту использовать препарат с оптимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами для него. Генетические полиморфизмы описаны для всех этапов ФК и ФД препаратов: абсорбции в ЖКТ, метаболизма различными печеночными ферментами, элиминации мембранными транспортерами, а также изменении фармакологической активности взаимодействия с фармакологическими мишенями. На сегодняшний день были опубликованы соответствующие полиморфизмы для эффективности и токсичности НПВС только для некоторых из этих этапов ФК и ФД и их потенциальные клинические последствия.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТОВ НА ФК И ФД НПВП

Большинство препаратов группы НПВП метаболизируются ферментной системой цитохрома Р450 – изоформой CYP2C9. CYP2C9 является высокополиморфным и характеризуется многочисленными аллельными вариантами (около 56), которые были описаны с 1994 года [3]. Наибольшей частотой и значимостью обладают два медленных аллеля CYP2C9*2 и CYP2C9*3, приводящие к снижению активности CYP2C9 [3]. Частота встречаемости этих аллелей показывает большие межэтнические различия. CYP2C9*2 часто встречается среди азиатов и кавказцев, где ~1% населения являются гомозиготными и 22% гетерозиготными носителями; встречаемость аллеля CYP2C9*3 также более высокая среди кавказцев (от 3% до 16%) и азиат (1–3%), ~0,4% являются гомозиготными и 15% гетерозиготными носителями [4].

Относительный вклад CYP2C9 в метаболизм НПВП в значительной степени зависит от разных препаратов, CYP2C9 играет важную роль в метаболизме большинства НПВС: целекоксиба, флурбипрофена, ибупрофена, лорноксикама, мефенамовой кислоты, пироксикама и теноксикама, а также диклофенака [5–8]. Кроме того, для метаболизма диклофенака, ибупрофена, теноксикама и целекоксиба имеет значение изоформа CYP2C8 (*табл. 1*) [6–8].

Генетический полиморфизм изоформы CYP2C9 в присутствии медленных аллелей существенно изменяет ФК препаратов НПВП: повышение значений плазменных концентраций и AUC, замедление скорости метаболизма и снижение клиренса препаратов (*табл. 2*) [7, 8, 10]. Наиболее клинически значимые изменения в фармакокинетике у носителей медленных аллелей (преимущественно CYP2C9*3) выявлены для целекоксиба и флурбипрофена, о чем FDA внесены предостережения в инструкции к этим препаратам и рекомендации к снижению доз препаратов [11].

Предполагалось, что снижение способности изоформы CYP2C9 метаболизировать НПВП может приводить к развитию побочных эффектов, включая острое желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Для изучения ассоциации между носительством вариантных генов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и риском развития ЖКК при использовании НПВП, которые являются субстратами CYP2C9 (салицилаты, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен, кеторолак, пироксикам, темоксикам, лорноксикам, напроксен, целекоксиб), было проведено ряд небольших ретроспективных исследований «случай – контроль» [12–14]. Первое исследование по изучению роли генетического полиморфизма CYP2C9 в развитии НПВП-ассоциированных ЖКК проведено Martínez C. и соавт., в анализ было включено 94 пациента с ЖКК и 124 пациента без побочных эффектов [12]. Результаты показали, что у носителей CYP2C9*2 относи-

Таблица 1. Вклад цитохромов Р450 (изоформы CYP) в метаболизм основных НПВП [6, 7, 9]
Table 1. Contribution of P450 cytochromes (CYP isoforms) to the metabolism of basic NSAIDs [6, 7, 9]

Препараты НПВП	Изоформа CYP2C9	Другие изоформы Р450	Ферменты UGTs
Ацетилсалициловая кислота	<40%		1A4, 1A6, 1A9, 2B7
Ацеклофенак	50–90%		
Диклофенак	50–90%	CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4	1A3, 1A9, 2B4, 2B7
Индометацин	50–90%		1A3, 1A9, 2B7
Ибупрофен	>90%	CYP2C8, CYP2C19	1A3, 2B7
Флурбипрофен	50–90%		1A9, 2B7
Кетопрофен	<40%		2B4, 2B7
Мефенамовая кислота	>40%		1A9, 2B7
Напроксен	>40%	CYP2C8, CYP1A2	2B7
Пироксикам	>90%		
Лорноксикам	>90%		
Мелоксикам	50–90%	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4	
Теноксикам	50–90%	CYP2C8	
Сулиндак	<40%		1A3, 2B7
Рофекоксиб	<40%	CYP3A4, CYP1A2	2B7
Целекоксиб	>90%	CYP3A4	

тельный риск (ОР) ЖКК составляет 1,91 (p = 0,009), у носителей CYP2C9*2/*3 – ОР = 2,67, а у носителей CYP2C9*2/*2 – ОР = 4,16 (p = 0,078). В следующем исследовании Pilotto A. и соавт. было включено 26 пациентов с ЖКК и 52 пациента без эндоскопических повреждений ЖКТ [13]. По результатам анализа частота ЖКК была достоверно выше у носителей медленных аллелей – для варианта CYP2C9*1/*3 34,6% против 5,8% для варианта CYP2C9*1/*1 (p<0,001), для варианта CYP2C9*1/*2 26,9% против 15,4% (p = 0,036); ОР составили 12,9 и 3,9, соответственно. В более крупном исследовании Blanco G. и соавт. были проанализированы данные 134 пациентов с НПВП-кровотечением и 177 пациентов без ЖКК и показана более высокая частота развития ЖКК у носителей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (ОР = 2,7 и ОР = 1,3), суммарный риск для носителей обоих медленных аллелей составил 3,7 [14]. Причем в этом исследовании была проанализирована ассоциация между риском ЖКК и носительством CYP2C8*3, и ОР составил 1,91 для всех НПВП и 3,40 для НПВП-субстратов CYP2C8.

Был проведен метаанализ этих исследований, в котором выявлена значимая роль CYP2C9*2 в качестве фактора риска с ОР = 1,58 для получающих НПВП и ОР = 1,96 для получающих только НПВП, которые являются субстратами CYP2C8 или CYP2C9 [7]. Роль CYP2C9*3 оказалась менее значима: ОР = 1,60 для получающих НПВП и ОР = 1,74 для получающих только НПВП, которые являются субстратами CYP2C8 или CYP2C9. Суммарная значимость медленных аллелей CYP2C9*2,*3 в развитии ЖКК возрастала с ОР = 1,78 для всех НПВП и ОР = 2,33 только для НПВП, которые являются субстратами CYP2C8 или CYP2C9.

Таким образом, была установлена ассоциация «медленных» аллелей CYP2C8*3 и CYP2C9*2,*3 с риском развития ЖКК, связанных с приемом НПВП, которые являются субстратами CYP2C9 и CYP2C8.

В отечественном исследовании «случай – контроль» у пациентов с полиостеоартрозом, получавших НПВП, также проводилась оценка риска развития эрозивно-язвенной НПВП-гастропатии и ЖКК, связанного с генетическим полиморфизмом CYP2C9 [15]. В исследование было включено 98 пациентов с НПВП-гастропатией и 100 пациентов контрольной группы, которые получали НПВП и не имели осложнений ЖКТ. Анализ показал, что в группе пациентов с ЖКК носителей CYP2C9*2,*3 было достоверно больше: 70% против 35% в контрольной группе (p = 0,0058); еще более выраженным было различие у носителей аллеля CYP2C9*3: 50% против 10% соответственно (p = 0,0034). Был рассчитан относительный риск развития ЖКК у носителей медленных аллелей CYP2C9, и он составил ОР = 3,4 (частота ЖКК 40% против 19% в контроле, p = 0,0035), а у носителей только аллеля CYP2C9*3 – ОР = 4,44 (частота ЖКК 55,6% против 12,5% неносителей аллеля, p = 0,0002). Отмечено также, что частота развития язв желудка и 12-перстной кишки у носителей аллеля CYP2C9*3 выше,

Таблица 2. Влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику НПВП [6, 7, 10]
Table 2. Influence of CYP2C9 genetic polymorphism on NSAID pharmacokinetics [6, 7, 10]

Препараты	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Целекоксиб	не влияет	значимо снижает клиренс (на 32% для гетерозигот и 76% для гомозигот)
Диклофенак	не влияет	незначимо снижает клиренс (на 5–15%)
Ибупрофен	незначимо снижает клиренс (на 4–16%) CYP2C8*2,*4 снижает клиренс	значимо снижает клиренс (на 35% для гетерозигот и 83% для гомозигот) и для CYP2C8*3
Флурбипрофен	не влияет	значимо снижает клиренс (на 50%)
Лорноксикам	-	значимо снижает клиренс (на 40%)
Пироксикам	значимо снижает клиренс (на 65%)	значимо снижает клиренс (на 65%)
Теноксикам	значимо снижает клиренс (на 30%)	значимо снижает клиренс (на 45%)
Напроксен	-	не влияет

чем у неносителей (ОР = 1,33), и язвы развивались уже в первые 3 месяца приема НПВП (ОР = 2,02) [15]. Таким образом, была показана взаимосвязь носительства атипичных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 с риском развития НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв и ЖКК на российской популяции пациентов.

Глюкуронизация – важный путь метаболизма II фазы для лекарственных средств, который приводит к добавлению глюкуроновой кислоты к полярным молекулам для облегчения их экскреции и осуществляется с помощью фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT). UGT подразделяется на семьи и 5 подсемейств (1A, 2A, 2B, 3A и 8); UGT1A и UGT2B имеют более 200 аллельных вариантов [9].

Для большинства лекарств, включая НПВП, этот тип метаболизма происходит после метаболизма I фазы через цитохром P450. Многочисленные НПВП глюкуронизируются с помощью UGTs: производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, напроксен), производные уксусной кислоты (диклофенак, этодолак, индометацин), производные салициловой кислоты (аспирин), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб), но для ацетилсалициловой кислоты, кетопрофена, напроксена, сулиндака и рофекоксиба этот путь метаболизма является главным [6, 7, 9].

Основными полиморфизмами UGT, которые были связаны с влиянием на фармакокинетику и фармакодинамику НПВП, являются UGT1A6 и UGT2B7. Для UGT1A6 наиболее распространенным вариантным аллелем является UGT1A6*2; частота встречаемости составляет 17–29% у преимущественно азиатов и 22% у японской популяции [16]. Для UGT2B7 наиболее частым аллельным вариантом является UGT2B7*2; частота гомозиготного гена UGT2B7*2 у азиатов составляет около 25%, половина населения является гетерозиготной UGT2B7*1/2. Имеются единичные исследования по оценке влияния генетического полиморфизма UGT на глюкуронирование и фармакокинетику НПВП. Эти результаты не показали значимого влияния полиморфизмов UGT1A6 на глюкуронирование аспирина, снижение глюкуронирования флурбипрофена и ибупрофена на фоне полиморфизма UGT2B7 и UGT1A9*2 [6]. Исследований фармакодинамики НПВП на фоне генетического полиморфизма UGT также немного. В частности, в исследовании «случай – контроль», оценивающем связь между генотипом UGT1A6 и симптомами поражения ЖКТ и ЖКК у 114 госпитализированных пациентов, не была установлена ассоциация [17].

Вместе с тем была выявлена роль генетического полиморфизма UGT в развитии гепатотоксичности диклофенака. Диклофенак является одним из наиболее распространенных лекарств, вызывающих специфическую гепатотоксичность со смертностью до 20% у пациентов с желтухой. В исследовании «случай – контроль» проводили анализ наличия ассоциации между риском развития гепатотоксичности и генетическими полиморфизмами в генах, кодирующих ферменты UGT2B7 и CYP2C8, которые определяют образование реакционноспособных метаболитов диклофенака и ABCC2, кодирующих транспортер MRP2, способствующий выведению желчного протока реактивного метаболита [18]. В анализ были включены 24 пациента с гепатотоксичностью на фоне приема диклофенака и 48 пациентов, которые принимали диклофенак в среднем 4 года без развития гепатотоксичности (контроль), и группа 112 здоровых лиц. После проведенного генотипирования нескольких полиморфизмов в генах, кодирующих UGT2B7, CYP2C8 и ABCC2, выявлена более частая встречаемость аллеля UGT2B7*2 у пациентов с гепатотоксичностью диклофенака по сравнению с группой контроля (ОР = 8,5, p = 0,03) и здоровым контролем (ОР = 7,7, p = 0,03). Вариант ABCC2 C-24T чаще встречался у пациентов с гепатотоксичностью по сравнению с группой контроля (ОР = 5,0, p = 0,005) и здоровыми людьми (ОР = 6,3, p = 0,0002). Распределение генотипов для CYP2C8 также было различным у пациентов по сравнению с контролем (p = 0,04). Эти результаты подтвердили роль аллельных вариантов UGT2B7, CYP2C8 и ABCC2 в образовании и накоплении реактивных метаболитов диклофенака, связанных с гепатотоксичностью [18].

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ НА ФД НПВП

Циклооксигеназы (ЦОГ) являются первичными мишенями для НПВП и аспирина и представляют интерес для изучения фармакогенетики. Генетические варианты, влияющие на ферментную функцию ЦОГ и взаимодействие с НПВП, могут изменять ответную реакцию на препараты. Ген PTGS1 кодирует простагландин-эндопероксид синтетазу-1, которая катализирует первые стадии метаболизма арахидоновой кислоты в простагландины. Простагландин-эндопероксид-синтетаза-1 имеет два активных участка: гидропероксидазу и циклооксигеназу (или ЦОГ-1). Описаны различные варианты аллелей PTGS1, но их частота известна только для некоторых из них, общая частота встречаемости полиморфизма составляет менее 5%. Наиболее частыми изученными аллелями являются 22C>T (R8W), 50C>T (P17L), 688A>G (G230S): частота встречаемости полиморфизма у кавказцев составляет 4% или более по трем нуклеотидам (R8W, P17L, L237M) и у афроамериканцев по одному из них (P17L) [19].

Воздействие вариантов аллелей PTGS1 на фармакодинамику, эффективность и токсичность НПВП было оценено в нескольких исследованиях. Наиболее частыми изученными аллелями являются 50C> T, -842A> G и 1676T> C [6]. В исследованиях проводили оценку влияния полиморфизма гена PTGS1 в развитии ЖКК на фоне применения НПВП. Однако результатами этих исследований не была установлена роль полиморфизма в развитии гастротоксичности НПВП [20].

Изучалась роль генетического полиморфизма гена PTGS1 в развитии кардиотоксичности НПВП. В когортном исследовании Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes Study (n = 1210) было отобрано 115 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), принимавших НПВП (рофекоксиб, целекоксиб и неселективные НПВП), сравнивали с группой из 345 пациентов, не

применявших НПВП [21]. Два одиночных нуклеотидных варианта гена PTGS1 (rs10303135 и rs12353214) были статистически значимо связаны с ОКС преимущественно для селективных ингибиторов ЦОГ-2 – ОР составил 6,94 для rs10303135 и 7,11 для rs12353214 [21].

Проводилась оценка роли полиморфизма PTGS1 в протективном действии НПВП на возникновение колоректального рака. По данным метаанализа, включавшего 3 исследования по этому вопросу, было показано, что значение имеет полиморфизм гена PTGS1 50C>T у пациентов, применявших НПВП: гомозиготные носители аллеля С имели значительное снижение риска развития рака по сравнению с пациентами, не применявшими НПВП (ОР = 0,73) [22].

Ген PTGS2 кодирует простагландин-эндопероксид синтетазу-2, которая катализирует первую стадию метаболизма арахидоновой кислоты в простагландины и имеет два активных участка: гидропероксидазу и циклооксигеназу (или ЦОГ-2). Описано много вариантов аллелей PTGS2, но до сих пор ни один из них не считается полиморфизмом из-за их низкой частоты экспрессии в гене. Лишь в нескольких исследованиях оценивалось влияние полиморфизма PTGS2 на фармакодинамику НПВП; наиболее изученным нуклеотидом является -765G> C (rs20417). Вариант аллеля С связан с уменьшенной экспрессией PTGS2 и присутствует у 14,5% кавказцев, 43,5% коренных американцев/латиноамериканцев и 66,7% афроамериканцев [23].

Изучалось влияние полиморфизма -765G>C (rs20417) на выраженность анальгетического эффекта ибупрофена и рофекоксиба у 135 пациентов после экстракции зубов мудрости. Гомозиготы дикого типа (GG-генотип) имели более низкие показатели по шкале боли после приема рофекоксиба (7,2 ± 2,5 мм, p = 0,008) по сравнению с ибупрофеном (31,3 ± 6,7 мм), тогда как у носителей атипичного аллеля С (CC- или GC-генотипы) выраженность боли была меньшей после приема ибупрофена (7 ± 1,9 мм, p = 0,002), чем после рофекоксиба (37 ± 6,8 мм) [24]. Эти результаты показывают, что атипичные аллельные варианты генотипов имеют сниженную аффинность к селективным ингибиторам ЦОГ-2, приводя к меньшей выраженности эффектов препаратов.

По результатам выше упоминавшегося метаанализа наличие полиморфизма PTGS2 при использовании НПВП показало, что гомозиготные носители аллеля С -62C> G (rs20424) имели большее протективное действие на развитие колоректального рака [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой фактический материал по фармакогенетике метаболизирующих ферментов большой группы препаратов НПВП. НПВП представляет класс лекарств, однородный по их механизму действия и показаниям, но различающийся по профилю ФК, включая их метаболизм. Многие из препаратов являются субстратами CYP2C9 и метаболизируются этим изоферментом, хотя относительный вклад его в метаболизм различен между препаратами. Генетический полиморфизм CYP2C9 является основным определяющим фактором для изменений в ФК НПВП, хотя роль полиморфизма других изоферментов (изофермент CYP2C8) и ферментов метаболизма II фазы (фермент UGT), участвующих в метаболизме отдельных препаратов, может иметь значение в нарушении метаболизма.

Для некоторых изменений ФК и ФД, особенно для печеночных ферментов CYP2C9, CYP2C8, UGT и обоих изоформ ЦОГ, были установлены связи между полиморфизмами генов, кодирующих эти ферменты, и ФК/ФД-взаимодействием некоторых НПВП. Результатами этих исследований явились рекомендации по проведению генотипирования или фенотипирования и корректировке доз для целекоксиба и флурбипрофена. Генетический полиморфизм CYP2C9 и CYP2C8 имеет значение в развитии гастротоксичности и острого кровотечения из ЖКТ на фоне применения большинства НПВП. Уточнено значение медленных аллелей генов CYP2C9 и CYP2C8 гепатотоксичности диклофенака в дополнение к ЖКК.

Помимо полиморфизмов, в метаболизирующих ферментах существуют дополнительные генетические факторы, которые могут способствовать изменению эффективности НПВП у отдельных пациентов, что было показано в изменении анальгезирующего эффекта экспрессии генов, кодирующих ферменты ЦОГ-1 (для ибупрофена) и ЦОГ-2 (для рофекоксиба).

Таким образом, фармакогенетические исследования помогают выявить ассоциации между генетическими маркерами, эффективностью и токсичностью НПВП. Это позволило бы дополнительно определить фармакогенетические предикторы неблагоприятных эффектов, которые пациенты могут испытывать, и необходимость коррекции дозы на основе генотипа пациента или индивидуализации выбора альтернативных НПВП для повышения эффективности обезболивания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 1: 4-23. [Clinical guidelines for the rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologia*. 2015; 1: 4-23.] (In Russ).
2. McNamara D. Gastrooesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology. *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe*. 2004: 31–6.
3. Zhou S.F., Zhou Z.W., Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010; 278(2): 165-88.
4. Wang B., Wang J., Huang S.Q., Su H.H., Zhou S.F. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Curr Drug Metab*. 2009; 10(7): 781-834.
5. Rodrigues A.D. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab. Dispos*. 2005; 33(11): 1567-75.
6. Rollason V., Samer C.F., Daali Y., Desmeules J.A. Prediction by Pharmacogenetics of Safety and Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Current Drug Metabolism*. 2014; 15: 326-43.
7. Agúndez J.A.G., García-Martín E., Martínez C. Genetically based impair-ment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a

combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(6): 607-20.
8. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1369–73.
9. Stingl J.C., Bartels H., Viviani R., Lehmann M.L., Brockmoller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol. Ther*. 2014;141(1): 92-116.
10. Wyatt J.E., Pettit W.L., Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*. 2012; 12: 462–7.
11. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. http://www.fda.gov/drugs/sciencereserach/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm (Accessed October 29, 2013).
12. Martínez C., Blanco G., Ladero J.M., García-Martín E., Taxonera C., Gamito F.G., Diaz-Rubio M., Agúndez J.A.G. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. 2004; 141: 205–8.
13. Pilotto A., Seripa D., Franceschi M., Scarcelli C., Colaizzo D., Grandone E., Niro V., Andriulli A., Leandro G., Di Mario F., Dallapiccola B. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*. 2007; 133(2): 465-71.
14. Blanco G., Martínez C., Ladero J.M., Garcia-Martin E., Taxonera C., Gamito F.G., Diaz-Rubio M., Agundez J.A. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for non-steroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18(1): 37-43.
15. Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Муравьева Ю.В., Игнатьев И.В., Дмитриев В.А., Кукес В.Г. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2009; 2(5): 20-5. [Obzherina A.Yu., Sychev D.A., Muravyova Yu.V., Ignatiev I.V., Dmitriev V.A., Kukes V.G. CYP2C9 polymorphism: a new risk factor for the development of gastrointestinal complications following the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya Farmakologia i Farmakoekonomika*. 2009; 2 (5): 20-5.] (In Russ).
16. Lampe J.W., Bigler J., Horner N.K., Potter J.D. UDPglucuronosyltransferase (UGT1A1*28 and UGT1A6*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics*. 1999; 9(3): 341-9.
17. van Oijen M.G., Koetsier M.I., Laheij R.J., Roelofs H.M., te Morsche R.H., Peters W.H., Verheugt F.W., Jansen J.B., Drenth J.P. Genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A6 are not associated with NSAIDs-related peptic ulcer haemorrhage. *Drug Metab. Lett*. 2009; 3(3): 199-204.
18. Daly A.K., Aithal G.P., Leathart J.B., Swainsbury R.A., Dang T.S., Day C.P. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology*. 2007; 132: 272-81.
19. Ulrich C.M., Bigler J., Sibert J., Greene E.A., Sparks R., Carlson C.S., Potter J.D. Cyclooxygenase 1 (COX1) polymorphisms in African-American and Caucasian populations. *Hum. Mutat*. 2002; 20(5): 409-10.
20. van Oijen M.G., Laheij R.J., Koetsier M., de Kleine E., Te Morsche R.H., van Kerkhoven L.A., Jansen J.B., Drenth J.P. Effect of a specific cyclooxygenase-gene polymorphism (A-842G/C50T) on the occurrence of peptic ulcer hemorrhage. *Dig. Dis. Sci*. 2006; 51(12): 2348-52.
21. St Germaine C.G., Bogaty P., Boyer L., Hanley J., Engert J.C., Brophy J.M. Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Cardiol*. 2010; 105(12): 1740-5.
22. Nagao M., Sato Y., Yamauchi A. A meta-analysis of PTGS1 and PTGS2 polymorphisms and NSAID intake on the risk of developing cancer. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e71126.
23. Thorn C.F., Grosser T., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for PTGS2. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011; 21(9): 607-13.
24. Lee Y.S., Kim H., Wu T.X., Wang X.M., Dionne R.A. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2006; 7(5): 407-18.

РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент»
предоставляет
весь спектр услуг
по аренде медицинских
представителей, проведению
независимого аудита, а также
по выводу продуктов
на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-210-214

ПРАКТИКА

Социологический портрет

РОССИЙСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО АЮРВЕДИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

В.А. СЕРОВА[1], О.В. СОРОКИН[2], М.А. СУБОТЯЛОВ[1,3]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»: 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

[2] Некоммерческая организация «Национальная аюрведическая медицинская ассоциация»

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, д. 28

Информация об авторах:

Серова Валерия Анатольевна – студентка института медицины и психологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: +7 (999) 450-87-85; e-mail: v.serova@g.nsu.ru

Сорокин Олег Викторович – к.м.н., исполнительный директор Некоммерческой организации «Национальная аюрведическая медицинская ассоциация»; тел.: +7 (913) 916-67-09; e-mail: ceo@namaveda.org

Суботялов Михаил Альбертович – д.м.н., профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; доцент кафедры фундаментальной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: +7 (923) 119-67-77; e-mail: subotyalov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Проведен анонимный социологический опрос 89 врачей и специалистов из разных городов и регионов Российской Федерации и стран СНГ, практикующих методы аюрведы. Показано, что данный контингент в социологическом отношении мало отличается от «обычных» коллег, имеет достаточный как общемедицинский, так и «аюрведический» стаж, на личном опыте убежден в эффективности аюрведических методов.

Ключевые слова: *аюрведа, традиционная медицина, социология*

Для цитирования: Серова В.А., Сорокин О.В., Суботялов М.А. Социологический портрет российских специалистов по аюрведической медицине. *Медицинский совет.* 2018; 21: 210-214. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-210-214.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sociological portrait

OF RUSSIAN SPECIALISTS IN AYURVEDIC MEDICINE

Valeria A. SEROVA[1], Oleg V. SOROKIN[2], Mikhail A. SUBOTIALOV[1,3]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk National Research State University»: 630090, Novosibirsk, Pirogova Street, 2

[2] Non-profit organization «National Ayurvedic Medical Association»

[3] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Pedagogical University» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation: 630126, Novosibirsk, Vilyuyskaya St., 28

Author credentials:

Valeria Anatolievna Serova – a student of the Institute of Medicine and Psychology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk National Research State University» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel: +7 (999) 450-87-85; e-mail: v.serova@g.nsu.ru

Oleg Viktorovich Sorokin – Candidate of Medical Sciences, Executive Director of the non-profit organization «National Ayurvedic Medical Association»; tel: +7 (913) 916-67-09; e-mail: ceo@namaveda.org

Mikhail Subotialov Albertovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anatomy, Physiology and Life Safety of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Pedagogical University» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk National Research State University» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel: +7 (923) 119-67-77; e-mail: subotyalov@yandex.ru

ABSTRACT

An anonymous sociological survey of 89 doctors and specialists from different cities and regions of the Russian Federation practicing ayurvedic methods was conducted. It is shown that this contingent in sociological terms differs little from «ordinary» colleagues, they have sufficient both general medical and «ayurvedic» experience, and are convinced by personal experience of the effectiveness of Ayurvedic methods.

Keywords: *ayurveda, traditional medicine, sociology*

For citing: Serova V.A., Sorokin O.V., Subotialov M.A. Sociological portrait of russian specialists in ayurvedic medicine *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 210-.214 DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-210-214.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest..

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в России отмечается возрастание интереса к традиционным системам оздоровления. Одной из наиболее развитых и популярных в мире традиционных медицинских систем является аюрведа [13]. Хотя аюрведические методы используются очень давно, применение аюрведы в России началось относительно недавно [12]. При этом за последние годы защищено 2 диссертации, посвященные изучению аюрведической медицины [5, 13], выпущены монографии и учебные пособия [2, 3, 11, 14], проводятся научные исследования аюрведических методов и средств [6, 8–10, 15, 16], в различных городах регулярно проходят конференции по аюрведической медицине. В течение нескольких лет идут исследования аюрведических лекарственных растений [1, 4]. Также в течение последних 15 лет на базе различных высших учебных заведений России проводится обучение аюрведе врачей и специалистов по оздоровлению.

В связи с вышесказанным представляет интерес изучить медико-социологический портрет российских специалистов по аюрведе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018 г. по специально разработанной анкете проведен анонимный социологический опрос 89 врачей и специалистов, практикующих остеопатию, из разных городов и регионов России и ближнего зарубежья. Выбор ответов на вопросы был опциональным, и обследуемые могли давать ответы не на все вопросы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работ по медико-социологическому обследованию специалистов и врачей, занимающихся традиционной медициной, мало. Профессором Д.Е. Моховым была проведена работа, посвященная обследованию специалистов, занимающихся остеопатией в России [7]. Часть результатов нашего обследования были сопоставлены с его данными.

Из 89 опрошенных выделено две группы специалистов (*табл. 1*), использующих в своей лечебно-оздоровительной деятельности принципы аюрведы: лица, имеющие высшее медицинское образование (25 человек) и лица с иным образованием (64 человека), в том числе разделенных по гендерным особенностям.

В обеих группах значительно преобладали женщины, что, по нашему мнению, связано с большей вовлеченностью женщин в изучение ведической культуры, йоги и восточных практик. В то же время, по данным Д.Е. Мохова, среди остеопатов преобладают мужчины, так как проведение остеопатических процедур связано с необходимостью иметь значительную физическую подготовку, что коррелирует со статистикой по другим специальностям, связанным с мануальными техниками.

Был проведен анализ распределения специалистов по возрастным категориям (*табл. 2*).

Таблица 1. Распределение обследуемых по полу
Table 1. Distribution of subjects by sex

Пол	Врачи (24)	Специалисты (61)
М	7 (29,17%)	17 (27,87%)
Ж	17 (70,83%)	44 (72,13%)

Таблица 2. Распределение обследуемых по возрасту
Table 2. Distribution of subjects by age

Возраст	Врачи (24)	Специалисты (60)
20–29	3 (12,50%)	3 (5,00%)
30–39	2 (8,33%)	12 (20,00%)
40–49	13 (54,17%)	19 (31,67%)
50–59	6 (25,00%)	22 (36,67%)
Старше 60	-	4 (6,67%)

Из приведенных данных видно, что большая доля врачей, интересующихся методами аюрведической медицины, приходится на возраст 40–49 лет (больше половины выборки). Именно в этом возрасте врачи, как правило, закрывают высшую или первую категорию по своей специальности, достигнув максимального профессионального развития и начинают искать новые области применения своих компетенций. На возрастные коридоры 20–29 лет и 30–39 лет суммарно приходится около 20% выборки, что, по-видимому, связано со смещением акцента в этом периоде на приобретение профессиональных навыков в рамках своей медицинской специальности, чтобы состояться как специалисту и сформировать профессиональный авторитет, поэтому свободного времени на овладение новыми знаниями остается мало. Снижение доли врачей в возрасте старше 50 лет до 25% может указывать на более низкую способность к восприятию новых знаний в этом возрасте и определенный профессиональный консерватизм. Сходная тенденция отмечается и в исследовании социального портрета врачей-остеопатов. В группе специалистов без высшего медицинского образования, напротив, видна тенденция к постепенному увеличению доли интересующихся аюрведой в сторону более старшего возраста. Более 60% приходится на возраст 40–59 лет, что может быть связано с переосмыслением своей профессиональной принадлежностью и желанием пройти профессиональную переориентацию с формированием новых компетенций в области оздоровительной деятельности.

В исследовании приняли участие специалисты из 9 федеральных округов. По нашим данным, наибольшее число специалистов, изучающих и практикующих методы аюрведы, находится в Центральном и Сибирском федеральных округах, что суммарно составило более 60% выборки (*табл. 3*). По нашему мнению, указанная закономерность связана не с особенностями открытости к новым знаниям в разных регионах, а с наличием двух наиболее востребованных в среде специалистов, образовательных центров, обучающих основам аюрведической медицины в Москве и Новосибирске.

Таблица 3. Распределение обследуемых по месту проживания
Table 3. Distribution of respondents by place of residence

Субъект	Врачи (24)	Специалисты (57)
Сибирский ФО	7 (29,17%)	14 (24,56%)
Центральный ФО	5 (20,83%)	20 (35,09%)
Приволжский ФО	4 (16,67%)	3 (5,26%)
Северо-Западный ФО	2 (8,33%)	6 (10,53%)
Дальневосточный ФО	2 (8,33%)	2 (3,51%)
Уральский ФО	1 (4,17%)	3 (5,26%)
Южный ФО	1 (4,17%)	1 (1,75%)
Северо-Кавказский ФО	1 (4,17%)	-
Крымский ФО	-	2 (3,51%)
Казахстан, Сербия, Молдавия, Белоруссия		6 (10,53%)

Таблица 4. Количество детей у обследуемых
Table 4. Number of children in the surveyed

Количество детей	Врачи (23)	Специалисты (56)
0	5 (21,74%)	13 (23,21%)
1	7 (30,43%)	16 (28,57%)
2	8 (34,78%)	23 (41,07%)
3	2 (8,70%)	3 (5,36%)
4	-	-
5	1 (4,35%)	-
6	-	1 (1,79%)

Наше предположение о том, что социальная ответственность перед семьей может стать препятствием при смене профессиональной деятельности и началом практики в области аюрведы не нашло подтверждения. Более двух третей респондентов имеют семью с одним или двумя детьми (*табл. 4*). Эти показатели могут свидетельствовать о более стабильном социальном положении данных специалистов.

Интересно отметить, что у врачей, использующих методы аюрведы, родственники лишь частично разделяют их интерес к традиционным системам оздоровления (*табл. 5*). В то время как в среде специалистов без медицинского образования родственники в большей мере полностью разделяют и поддерживают интерес к аюрведе.

Лишь пятая часть ощущает нейтральное отношение близких людей, и менее 5% испытывают негативное отношение родственников к выбранному профессиональному пути.

Больше половины опрошенных отмечают позитивное отношение коллег к их деятельности (*табл. 6*). Отрицательная оценка применения аюрведических подходов со стороны коллег отмечается в единичных случаях. Среди врачей треть отмечает нейтральный подход коллег к их деятельности. Здесь можно говорить, по крайней мере, о том, что подавляющее большинство опрошенных не ощущают препятствий для своей деятельности и не подвергаются осуждению коллегами по причине разных взглядов на методы лечения и оздоровления. Схожее распределение мнений коллег опрошенных специалистов отмечается и в обследовании врачей-остеопатов.

По нашим данным, знакомство с аюрведой у врачей и специалистов происходило разными путями. Если специалисты начинали изучать аюрведу через знакомство с аюрведическими препаратами и маркетинговую деятельность фармкомпаний, которые занимаются дистрибуцией аюрведических препаратов, то врачи начинали изучать аюрведу через изучение профессиональной литературы и посещение профессиональных курсов повышения квалификации (*табл. 7*).

Единичными случаями для обеих групп явились знакомства через коллег, практикующих аюрведу, в то же время, по данным Д.Е. Мохова, половина респондентов познакомились с остеопатией через коллег, практикующих ее.

Среди врачей больше половины, а среди специалистов большинство опрошенных утверждают, что положительно отнеслись к аюрведическим методикам в момент знакомства (*табл. 8*). В исследовании Д.Е. Мохова отношение врачей-остеопатов к их специальности на момент знакомства было несколько иным: лишь треть сразу высказала доверие к методике, больше половины людей усомнились в эффективности метода и некоторые совершенно не испытывали доверия.

Таблица 5. Отношение родственников респондентов к деятельности обследуемых
Table 5. Attitude of respondents' relatives to the activities of the respondents

Отношение близких и родственников к деятельности опрошенного	Врачи (24)	Специалисты (59)
Полностью принимают	8 (33,33%)	26 (44,07%)
Частично разделяют	11 (45,83%)	19 (32,20%)
Нейтральны	4 (16,67%)	11 (18,64%)
Негативно относятся	1 (4,17%)	3 (5,08%)
Полностью отрицают	-	-

Таблица 6. Отношение коллег респондентов к деятельности обследуемых
Table 6. Attitude of respondents' colleagues to the activities of the respondents

Отношение коллег к деятельности опрошенного	Врачи (24)	Специалисты (48)
Полностью принимают	3 (12,50%)	9 (18,75%)
Частично разделяют	12 (50,00%)	29 (60,42%)
Нейтральны	8 (33,33%)	8 (16,67%)
Негативно относятся	-	2 (4,17%)
Полностью отрицают	1 (4,17%)	-

Таблица 7. Обстоятельства знакомства с аюрведой
Table 7. Circumstances of familiarity with Ayurveda

Обстоятельства	Врачи (22)	Специалисты (60)
Через коллег, практикующих аюрведу	1 (4,55%)	7 (11,67%)
Через фармацевтические компании	3 (13,64%)	19 (31,67%)
Через курсы повышения квалификации, книги, интернет	11 (50,00%)	17 (28,33%)
Через лекции специалистов	3 (13,64%)	6 (10,00%)
По иному стечению обстоятельств	4 (18,18%)	11 (18,33%)

Таблица 8. Отношение к аюрведе на момент знакомства
Table 8. Attitude to Ayurveda at the time of acquaintance

Отношение к аюрведе на момент знакомства	Врачи (24)	Специалисты (62)
Настороженное	5 (20,83%)	8 (12,90%)
Равнодушное	4 (16,67%)	3 (4,84%)
Позитивное	15 (62,50%)	51 (82,26%)

В качестве причины изучения аюрведы более половины врачей отмечают приобретение новых профессиональных компетенций, позволяющих добиваться лучших результатов в лечении своих пациентов (*табл. 9*). В то же время для специалистов эта причина является равнозначной по сравнению с другими причинами, в частности с получением значимых для своего здоровья результатов лечения методами аюрведы и с общим интересом к расширению своего кругозора.

В исследовании профессора Д.Е. Мохова отмечено также, что большинство остеопатов в качестве причины углубления в эту специальность назвали наибольшую эффективность, безвредность и уникальность подхода. Такое распределение мнений можно объяснить глубоким пониманием врачами принципов лечения пациента в разных медицинских системах, что позволяет им на собственном опыте делать выводы об эффективности тех или иных подходов.

Больше половины врачей имеют опыт работы по основной специальности более 15 лет, но также значительная часть имеет опыт работы до 5 лет (*табл. 10*). Среди специалистов подавляющее большинство имеет опыт работы по основной специальности до 10 лет, из них около половины – молодые специалисты с опытом работы менее 5 лет. В исследовании медико-социального образа врачей-остеопатов отмечено, что подавляющее большинство опрошенных имеют общемедицинский стаж более 10 лет. Это сходно с нашими результатами и может означать наиболее зрелый, осознанный выбор аюрведы как поля новых знаний и практической деятельности. Тот факт, что достаточно много молодых специалистов из обеих групп отдают предпочтение аюрведе, говорит о востребованности данного направления среди молодежи.

Большинство среди опрошенных владеют английским языком на достаточном для чтения книг уровне (*табл. 11*). Но литературу по аюрведе на английском языке читают лишь четверть медиков и одна пятая часть специалистов. Трое специалистов читают аюрведическую литературу на санскрите (*табл. 12*).

Таблица 9. Причины изучения аюрведы
Table 9. Reasons for studying Ayurveda

Группа причин	Врачи (22)	Специалисты (59)
Поиск излечения для себя/близких	5 (22,73%)	18 (30,51%)
Поиск преимуществ аюрведы	11 (50,00%)	21 (35,59%)
Интерес и тяга к расширению кругозора	6 (27,27%)	20 (33,90%)

Таблица 10. Стаж работы по основной специальности
Table 10. Length of service in the main specialty

Общий стаж работы по основной специальности	Врачи (24)	Специалисты (57)
1–5 лет	6 (25,00%)	22 (37,93%)
6–10 лет	2 (8,33%)	12 (20,69%)
11–15 лет	2 (8,33%)	7 (12,07%)
16–20 лет	5 (20,83%)	8 (13,79%)
21–25 лет	5 (20,83%)	3 (5,17%)
26–30 лет	2 (8,33%)	3 (5,17%)
Более 30 лет	2 (8,33%)	3 (5,17%)

Таблица 11. Владение английским языком респондентами
Table 11. Knowledge of English by respondents

Владение английским языком	Врачи (24)	Специалисты (60)
Не владею	2 (8,33%)	10 (16,67%)
Могу читать и переводить со словарем	12 (50,00%)	16 (26,67%)
Понимаю язык, но не говорю на нем	1 (4,17%)	5 (8,33%)
Понимаю язык и с затруднениями изъясняюсь на нем	6 (25,00%)	17 (28,33%)
Свободно владею	3 (12,50%)	12 (20,00%)

Таблица 12. Использование иностранного языка для изучения аюрведических книг
Table 12. Use of a foreign language to study Ayurvedic books

Язык	Врачи (23)	Специалисты (63)
Русский	23 (100,00%)	61 (96,83%)
Английский	6 (26,09%)	12 (19,05%)
Санскрит	-	3 (4,76%)

Таблица 13. Место работы врачей
Table 13. Place of physicians' work

Место работы врачей	% опрошенных (22)
Государственные медицинские организации	6 (27,27%)
Частные медицинские организации	16 (72,73%)

Таблица 14. Страна обучения аюрведе
Table 14. Country of Ayurveda training

Страна, в которой обучался	Врачи (24)	Специалисты (59)
Россия	24 (100,00%)	54 (91,53%)
Индия, Непал	-	4 (6,78%)
Латвия	-	1 (1,69%)

Большинство врачей работают в частных медицинских организациях, четверть из них ведут прием и по аюрведе, один из врачей занимается только традиционной медициной (*табл. 13*). В исследовании Д.Е. Мохова отмечено, что остеопатический прием в России осуществляется в медицинских организациях разных типов, в том числе в государственных и частных клиниках. Мы можем объяснить такое распределение кадров тем, что в России аюрведа официально не признана как отрасль медицины, несмотря на то что ВОЗ давно признала традиционную медицину эффективной и делает акцент на необходимости вести исследования и принимать государственные программы обучения по этим направлениям (*табл. 14*).

ВЫВОД

Таким образом, врачи и специалисты в области аюрведы в социологическом отношении мало отличаются от остальных коллег, имеют достаточный общемедицинский и аюрведический стаж, на личном опыте убеждены в эффективности аюрведических лечебно-оздоровительных методов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айзман Р.И., Корощенко Г.А., Гайдарова А.П. и др. Механизмы действия порошка корневища растения *Curcuma longa* на углеводный обмен при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у крыс. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(6): 105–112. [Aizman R.I., Koroschenko G.A., Gaidarova A.P., et al. Mechanisms of action of *Curcuma longa* plant rhizome powder for carbohydrate metabolism in alloxane-induced diabetes mellitus in rats. *[Byulleten' sibirskoy mediciny] Bulletin of Siberian medicine.* 2014; 13(6): 105–112.] (In Russ).
2. Ветров И.И., Кузьменко А.В. Основы аюрведической медицины. СПб.: Святослав, 2003. 352 с. [Vetrov I.I., Kuzmenko A.V. Fundamentals of Ayurvedic medicine. St. Petersburg: Svyatoslav, 2003. 352 p.] (In Russ).
3. Ветров И.И., Сорокина Ю.В. Основы аюрведической фитотерапии. СПб.: ООО Аюрведический центр Дханвантари, 2012. 847 с. [Vetrov I.I., Sorokina Yu.V. Fundamentals of Ayurvedic phytotherapy. St. Petersburg: Dhanvantari Ayurvedic Center LLC, 2012. 847 p.] (In Russ).
4. Гравель И.В., Скибина А.С., Кузьменко А.Н. и др. Изучение химического состава корней спаржи кистевидной. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия.* 2017; 58(4): 199-203. [Gravel I.V., Skibina A.S., Kuzmenko A.N., et al. Study of the chemical composition of asparagus roots of the cyst-shaped asparagus. *[Vestnik moskovskogo universiteta] MSU Vestnik. Series 2: Chemistry.* 2017; 58(4): 199-203.] (In Russ).
5. Дружинин В.Ю. «Чарака-самхита»: история формирования, структура, учения и современное значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 24 с. [Druzhinin V.Yu. «Charaka-Samkhita»: history of formation, structure, teachings and modern meaning: author's abstract ... cand. of medical sciences. M., 2017. 24 p.] (In Russ).
6. Кузнецов В.Н. Аюрведические препараты в практике спортивной медицины. *Вестник Южно-Уральского государственного университета.* 2006; 3: 215–216. [Kuznetsov V.N. Ayurvedic drugs in practice of sports medicine. *[Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta.] Bulletin of the South Ural State University.* 2006; 3: 215–216.] (In Russ).
7. Мохов Д.Е., Малков С.С. Медико-социологический портрет современного российского врача-остеопата. *Мануальная терапия.* 2009; 4(36): 33-39. [Mokhov D.E., Malkov S.S. Medical and sociological portrait of a modern Russian osteopath. *[Manual'naya terapiya] Manual therapy.* 2009; 4(36): 33-39.] (In Russ).
8. Семёнова Л.Г, Бобкова А.С., Бобровницкий И.П., и др. Опыт применения аюрведической диагностики в восстановительной медицине для раннего выявления стрессогенных расстройств у студентов. *Вестник восстановительной медицины.* 2010; 4: 24–28. [Semyonova L.G., Bobkova A.S., Bobrovnitsky I.P., et al. Experience of application of Ayurvedic diagnostics in rehabilitation medicine for early detection of stressful disorders in students. *[Vestnik vosstanovitel'noy mediciny] Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation.* 2010; 4: 24–28.] (In Russ).
9. Семёнова, Л.Г., Бобровницкий И.П., Бобкова А.С., и др. Сравнительное изучение диагностической информативности аюрведического и полипараметрического методов при интегральной оценке состояния здоровья студентов. *Вестник восстановительной медицины.* 2012; 6: 8–11. [Semyonova, L.G., Bobrovnitsky I.P., Bobkova A.S., et al. Comparative Study of Diagnostic Informativity of Ayurvedic and Polyparametric Methods in Integral Assessment of Students' Health. *[Vestnik vosstanovitel'noy mediciny] Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation.* 2012; 6: 8–11.] (In Russ).
10. Сорокин О.В., Суботялов М.А. Опыт научно-практической разработки АПК «ВедаПульс» на основе алгоритмов Аюрведической медицины. Первый Российский Конгресс по комплементарной медицине: Материалы конгресса, М.: НИПКЦ Восход-А, 2013: 216-217. [Sorokin O.V., Subotyalov M.A. Experience of scientific and practical development of HSC «VedaPulse» on the basis of Ayurvedic medicine algorithms. First Russian Congress on Complementary Medicine: Materials of the Congress, Moscow: Voshod-A, 2013: 216-217.] (In Russ).
11. Суботялов М.А. Введение в Аюрведу. Пропедевтика аюрведической медицины: монография. СПб. Изд-во «Ремедиум», 2011. 237 с. [Subotyalov M.A. Introduction to Ayurveda. Propedeutics of Ayurvedic medicine: monograph. St. Petersburg. «Remedium», 2011. 237 p.] (In Russ).
12. Суботялов М.А. Место аюрведической медицины в здравоохранении России. *Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко.* 2015; 3: 181-183. [Subotyalov M.A. Place of Ayurvedic medicine in the health care of Russia. *[Byulleten' Nacional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko] Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health.* 2015; 3: 181-183.] (In Russ).
13. Суботялов М.А. Традиционная аюрведическая медицина: источники, история и место в современном здравоохранении: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2014. 50 с. [Subotyalov M.A. Traditional Ayurvedic medicine: sources, history and place in modern healthcare: author's abstract ... Dr. of Sci. (Med.) M., 2014. 50 p.] (In Russ).
14. Суботялов М.А., Дружинин В.Ю. Аюрведа: источники и характеристика. М.: Философская книга, 2015. 272 с. [Subotyalov M.A., Druzhinin V.Yu. Ayurveda: sources and characteristics. M.: Philosophical book, 2015. 272 c.] (In Russ).
15. Суботялов М.А., Дружинин В.Ю. Психосоматическое направление в традиционной аюрведической медицине. *Вестник Томского государственного университета. История.* 2013; 4(24): 169–172. [Subotyalov M.A., Druzhinin V.Yu. Psychosomatic direction in traditional Ayurvedic medicine. *[Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta] Tomsk State University Journal. History.* 2013; 4(24): 169–172.] (In Russ).
16. Manohar P.R., Sorokin O., Chacko J., Nampoothiri V. An exploratory clinical study to determine the utility of heart rate variability analysis in the assessment of dosha imbalance. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine.* 2018; 9(2): 126-130. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaim.2017.06.008.

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru

Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

РЕКЛАМА

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12
Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16
Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса
www.chelovekilekarstvo.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-216-230

ПРАКТИКА

Дотации магния и витамина B_2 – важный нутрициологический ресурс спортивной медицины

О.А. ГРОМОВА[1, 2], И.Ю. ТОРШИН[1, 2], М.А. СОРОКИНА[3], А.Н. ГРОМОВ[1]

[1] Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

[2] Центр хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»: 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»: 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН; тел.: +7(916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – к.х.н., старший научный сотрудник, Институт фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН; Центр хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; тел.: (499) 135-2489, Россия

Сорокина Мария Андреевна – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН» (ЦТП ФХФ РАН), Российская Федерация; тел.: +7 (495) 938-25-33

Громов Андрей Николаевич – научный сотрудник отдела интеллектуальных систем Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН; тел.: (499) 135-24-89

РЕЗЮМЕ

Обеспеченность организма магнием и витамином B_2 принципиально необходима для поддержания энергетического метаболизма клеток, гормонального баланса, выносливости, иммунитета, сердечно-сосудистого здоровья спортсменов. Как результат, полная обеспеченность этими микронутриентами позволяет повышать максимальную аэробную мощность, достигать лучших спортивных результатов и адекватного восстановления после соревнований и интенсивных тренировок. Перспективным способом повышения обеспеченности спортсменов магнием и витамином B_2 является использование водных растворов цитрата магния в сочетании с рибофлавином.

Ключевые слова: *спортивная медицина, микронутриенты, Магнесол B_2, систематический анализ*

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Сорокина М.А., Громов А.Н. Дотации магния и витамина B_2 – важный нутрициологический ресурс спортивной медицины. *Медицинский совет.* 2018; 21: 216-230. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-216-230.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Magnesium and vitamin B_2 supplementation is an important nutritional resource of sports medicine

Olga A. GROMOVA[1,2], Ivan Yu. TORSHIN[1,2], Maria A. SOROKINA[3], Andrey N. GROMOV[1]

[1] Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics: 44, Bldg. 2 Vavilova, Moscow, 119333.

[2] Big Data Storage & Analysis Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Lomonosov Moscow State University»: 1 Leninskie Gorky, Moscow, 119991, Russian Federation

[3] Federal State Budgetary Institution of Science «Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology RAS»: 4 Kosygina Str., Moscow, 119991

Author credentials:

Gromova Olga Alexeevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Scientific Director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences; tel .: +7(916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Torshin Ivan Yurievich – Cand. of Sci. (Chem.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences; Big Data Storage & Analysis Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Lomonosov Moscow State University»; tel.: (499) 135-2489, Russia

Sorokina Maria Andreevna – Postgraduate Student of the Federal State Budgetary Institution of Science «Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences», Russian Federation; tel.: +7 (495) 938-25-33

Gromov Andrey Nikolaevich – Researcher, Department of Intelligent Systems, Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-24-89

ABSTRACT

The supply of the with magnesium and vitamin B_2 is essential to maintain the energy metabolism of cells, hormonal balance, endurance, immunity, cardiovascular health of athletes. As a result, by increasing the availability of these micronutrients, it is possible to increase maximum aerobic power, achieve better sports results and stimulate adequate recovery after competition or after

intensive training. A promising way to increase the supply of athletes with magnesium and vitamin B_2 is the use of aqueous solutions of magnesium citrate in combination with riboflavin.

Keywords: *sports medicine, micronutrients, Magnesol-B_2, systematic analysis*

For citing: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sorokina M.A., Gromov A.N. Magnesium and vitamin B_2 supplementation is an important nutritional resource of sports medicine. *Meditsinskiy Sovet* 2018; 21: 216-230. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-216-230.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Основополагающую роль для достижения хорошей физической формы и оптимальных спортивных результатов играют регулярные тренировки и адекватный рацион питания. Важным компонентом правильного питания профессиональных спортсменов, спортсменов-любителей и занимающихся фитнес-аэробикой являются макро- и микронутриенты (витамины и микроэлементы). Например, витамин А важен для поддержания зрения; тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновая кислота, витамин D и магний – для поддержания энергетического метаболизма мышечных клеток и тонкой моторики; витамин D, ниацин и рибофлавин также важны для переработки жирных кислот. Это лишь некоторые из возможных метаболических функций витаминов, важных для поддержания физической формы [1]. У всех людей, и особенно у спортсменов, не уделяющих должного внимания сбалансированности диеты и приему ВМК, развивается сочетанный дефицит многих микронутриентов [2].

Одной из важнейших функций многих витаминов является поддержка клеточного дыхания и эффективного усвоения кислорода клетками организма. Например, пиридоксин участвует в синтезе гемоглобина и другого белка переноса кислорода; фолиевая кислота и витамин B_{12} интегрированы в развитие эритроцитов; витамины С и Е являются антиоксидантами, предотвращая разрушение мембран эритроцитов во время физических нагрузок. Медь и железо поддерживают интенсивный энергетический метаболизм спортсмена, и прежде всего участвуют в усвоении кислорода. Селен в составе глутатионпероксидазы защищает сердечно-сосудистую систему и мышцы от оксидативного стресса, возрастающего при физических нагрузках. Магний и цинк способствуют поддержанию кардиореспираторной функции и накоплению мышечной массы. Участие ионов магния в энергетическом метаболизме клеток указывает на его эргогенные роли у спортсменов [3].

Важность обеспеченности спортсмена магнием огромна – ведь ионы магния необходимы для поддержания активности более чем 700 белков протеома человека. При физической нагрузке магний, наряду с калием, натрием и кальцием, обеспечивает циклы сокращения-расслабления сердца и осуществление окислительного фосфорилирования в ходе биосинтеза АТФ [4]. Магний необходим для регулирования нервно-мышечной проводимости, ритма сердца, тонуса сосудов, иммунитета, уровня глюкозы в крови, баланса распада-реконструкции соединительной ткани (связки, хрящи, кости) [5]. Во многих исследованиях установлено, что потребность в Mg увеличивается пропорционально возрастанию физических нагрузок. Дотации магния повышают эффективность тренировок за счет увеличения доступности глюкозы в клетках мозга, мышц и в форменных элементах крови, а также за счет замедления накопления лактата в мышцах [6]. Установлены взаимосвязи между обеспеченностью магнием и силой мышечного сжатия, силой ног, крутящим моментом колена, силой лодыжек, максимальной изометрической нагрузкой и другими показателями функционирования мышечной системы [7]. Заметим, что дотации магния также способствуют профилактике и лечению саркопении, возрастной потере мышечной массы, мышечной силы и физической работоспособности [8].

Несмотря на очевидную важность обеспеченности спортсменов магнием, витамином B_2 и другими микронутриентами, микронутриентные дефициты у спортсменов весьма распространены. Например, исследование группы гимнастов-профессионалов (n = 67) показало, что большинство обследованных страдали от умеренной сонливости днем (67%) и жаловались на плохое качество сна (78%). Исследование дневников диеты указало на недостаточное потребление фолатов, витаминов D, E и K, кальция, железа, бора и магния ($p<0,05$) [9]. Оценка потребления микронутриентов паралимпийцами (n = 40) показало недостаточное потребление витамина D, витамина E, пантотеновой кислоты, магния и калия [10]. Оценка суточного потребления микронутриентов у элитных спортсменов (n = 553, Голландия) показала, что у спортсменов, не принимающих ВМК, гораздо чаще встречается недостаточное потребление витаминов A, C, B_1, B_2, PP и селена [11].

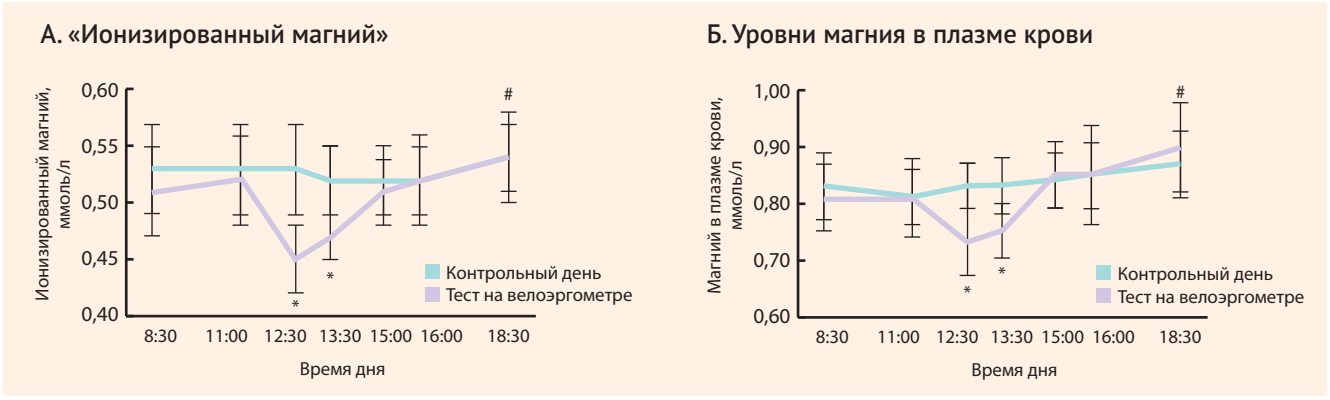
В настоящей статье представлены результаты систематического анализа имеющихся данных о взаимосвязи обеспеченности магнием и витамином B_2 с различными показателями состояния спортсменов. Рассмотрены результаты исследования динамики уровней магния в биосубстратах в ходе интенсивных физических нагрузок, взаимосвязь магния и максимальной аэробной мощности, гормонального баланса и сердечно-сосудистого здоровья спортсменов. Приведены результаты исследований взаимосвязи между обеспеченностью магнием, витамином B_2 и показателями метаболизма при физических нагрузках, выносливостью, восстановлением после нагрузок, в т. ч. показателями иммунитета. Рассмотрены результаты исследований применения органических солей магния и рибофлавина у спортсменов.

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ МАГНИЯ В БИОСУБСТРАТАХ ПРИ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Концентрации магния в плазме крови и в эритроцитах поддерживаются в определенных интервалах значений

Рисунок 1. Снижение уровней магния после 90-минутного теста на велоэргометре (70% VO_2max, с 11:00 до 12:30) у спортсменов 31 ± 8 лет

Figure 1. Decrease in magnesium concentrations in athletes of 31 ± 8 years old following a 90-minute bicycle ergometer test (70% VO_2max, between 11:00 and 12:30)



за счет регуляции адсорбции магния в тонком кишечнике и реабсорбции в почках [12]. Типичным результатом интенсивной физической нагрузки является снижение уровней крови в плазме/сыворотке крови; в некоторых исследованиях отмечено снижение уровней магния и в плазме, и в эритроцитах [13].

Достаточно наглядной иллюстрацией этого факта является кривая концентраций магния в крови после теста на велоэргометре. При проведении 90-минутного теста у спортсменов 31 ± 8 лет (n = 18) отмечено достоверное снижение концентрации «ионизированного магния» (от 0,52 ± 0,04 до 0,45 ± 0,03 ммоль/л) и концентрации магния в плазме крови (от 0,81 ± 0,07 до 0,73 ± 0,06 ммоль/л, p<0,001, *рис. 1*) [14].

Измерения уровней электролитов в сыворотке крови были проведены у тренированных спортсменов – бегунов на длинные дистанции (n = 18) до и после стандартного марафонского забега (42 км), в течение которого они не употребляли никаких электролитных растворов. Установлено значительное падение концентрации магния в сыворотке крови на фоне увеличения уровней калия и натрия [15].

У марафонцев (n = 24) отмечено достоверное снижение уровней магния в крови и в моче к концу забега. Участники завершили марафон за время от 2 ч 43 мин до 5 ч 28 мин. Концентрация железа в сыворотке значительно увеличилась (от 19 ± 9 ммоль/л до 24 ± 8 ммоль/л, p = 0,006), а уровни магния значительно уменьшились и в сыворотке крови (от 0,83 ± 0,07 до 0,69 ± 0,06 ммоль, p = 0,00001), и в моче (от 1,41 ± 0,35 до 0,91 ± 0,51 ммоль, p = 0,003) [16].

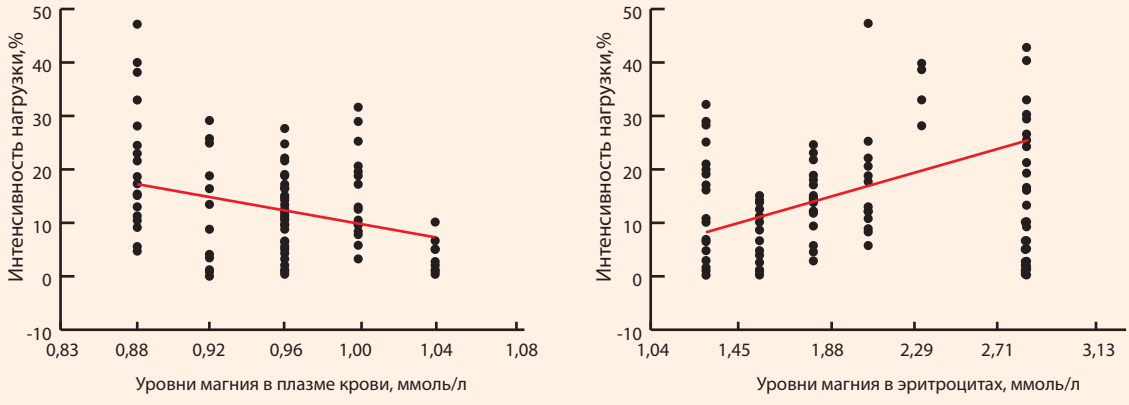
Измерения потери натрия, калия, кальция и магния с потом во время бега на 10 км (время забега 41 ± 10 мин) показали, что потеря массы тела составила в среднем 1,45 кг. На каждый килограмм снижения массы тела потери кальция через кожу составили 20 мг, калия – 200 мг, натрия – 800 мг, а магния – всего 5 мг [17].

При длительном плавании уровень магния в плазме крови снижается даже у хорошо подготовленных пловцов (n = 8): на 12% после 2 мин плавания и на 21% – через 30 мин. Уровни магния в эритроцитах и в моче достоверно не изменялись [18]. Напомним, что плавание – особый вид спорта, требующий поддержки температуры тела в воде, а магний участвует в терморегуляции организма [6].

Степень снижения уровней магния зависит от интенсивности физической нагрузки. У профессиональных гандболистов (n = 14) в период тренировок и в период соревнований уровни Mg были ассоциированы с объемом нагрузки (*рис. 2*)

Рисунок 2. Корреляция между объемом тренировок и уровнями магния в плазме и в эритроцитах у гандболистов

Figure 2. Correlation between training volume and magnesium plasma and erythrocyte concentrations in handball players



[19]. Объем нагрузок оценивался по «остаточной» ЧСС: для каждого спортсмена рассчитывался процент времени тренировки, в течение которого частота пульса у спортсмена повышалась более чем на 80% от пульса в состоянии покоя.

Таким образом, при интенсивных физических нагрузках происходит потеря магния организмом, что отражается в снижении концентраций магния в исследуемых биосубстратах. Однако транзиторная почечная недостаточность (возникающая, например, во время бега на длинные дистанции) может, наоборот, приводить к *увеличению* уровней магния в плазме. У спортсменов-любителей (n = 7) после бега на 100 км уровни Mg^{2+} в плазме крови значительно увеличивались (от 0,85 ± 0,07 ммоль/л до 0,93 ± 0,19 ммоль/л, p<0,05). В то же время достоверных изменений концентрации магния в эритроцитах не наблюдалось (2,11 ± 0,20 ммоль/л до, 2,14 ± 0,12 ммоль/л после), а уровни креатинина в плазме крови значительно увеличивались (от 73,4 ± 3,5 до 117,6 ± 19,4 мкмоль/л, p<0,01) – наблюдение, указывающее на достоверное ухудшение почечной функции. Была установлена положительная корреляция между уровнями магния и креатинина в плазме крови (r = 0,65, p<0,01) [20]. Таким образом, в исследованной группе преобладали спортсмены, у которых бег на длинную дистанцию приводил к срыву работы противоточно-множительной системы почек (что вполне ожидаемо в случае спортсменов-любителей).

Снижение уровней Mg^{2+} в плазме крови во время физических нагрузок не могут быть отнесены только к всасыванию ионов Mg^{2+} эритроцитами и экскрецией с потом или мочой. Например, в исследовании бегунов-марафонцев (N = 23) уровни Mg^{2+} во время марафона достоверно снижались в эритроцитах (от 2,13 ± 0,16 до 2,02 ± 0,18 ммоль/л, p<0,05) и в плазме крови (от 0,88 ± 0,06 до 0,81 ± 0,07 ммоль/л, p<0,05) на фоне снижения экскреции Mg^{2+} с мочой (p<0,001). Принимая во внимание достаточно низкие уровни секреции магния с потом (5 мг магния на 1 кг пота), можно предположить, что во время продолжительных физических нагрузок Mg^{2+} из сыворотки, эритроцитов и других клеток поступает во внеклеточную жидкость и всасывается, например, клетками жировой ткани (*рис. 3*) [21].

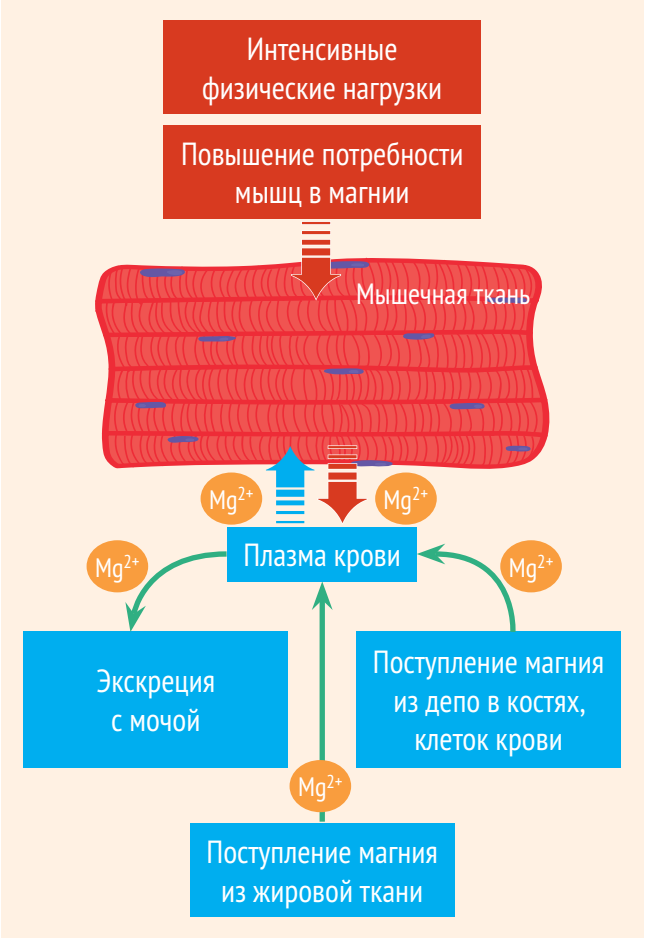
Среди элитных легкоатлетов (N = 130) концентрация магния в сыворотке крови была выше верхней границы нормы у 26% обследованных мужчин и у 17% обследованных женщин. Учитывая отсутствие каких-либо патологических проявлений, этот результат указывает на необходимость разработки специальных референсных интервалов значений магния сыворотки для спортсменов. При этом такие референсные интервалы могут быть различными для периодов тренировок и соревнований [22].

Крайне важно отметить, что данные клинических исследований спортсменов подтверждают реальные диапазоны физиологически приемлемых значений уровней магния в крови, установленные в ходе эпидемиологических исследований. Так, уровни магния в плазме крови профессиональных спортсменов в состоянии покоя (до тренировки) составили 0,83–0,85, 0,88–0,90 и даже 0,93 ± 0,11 ммоль/л [22–24].

Действительно, спортсмены в период активных занятий спортом отличаются исключительным физическим

● ***Рисунок 3.*** Физиологические потоки магния в ходе выполнения аэробных упражнений

● ***Figure 3.*** Physiological magnesium fluxes during aerobic exercises



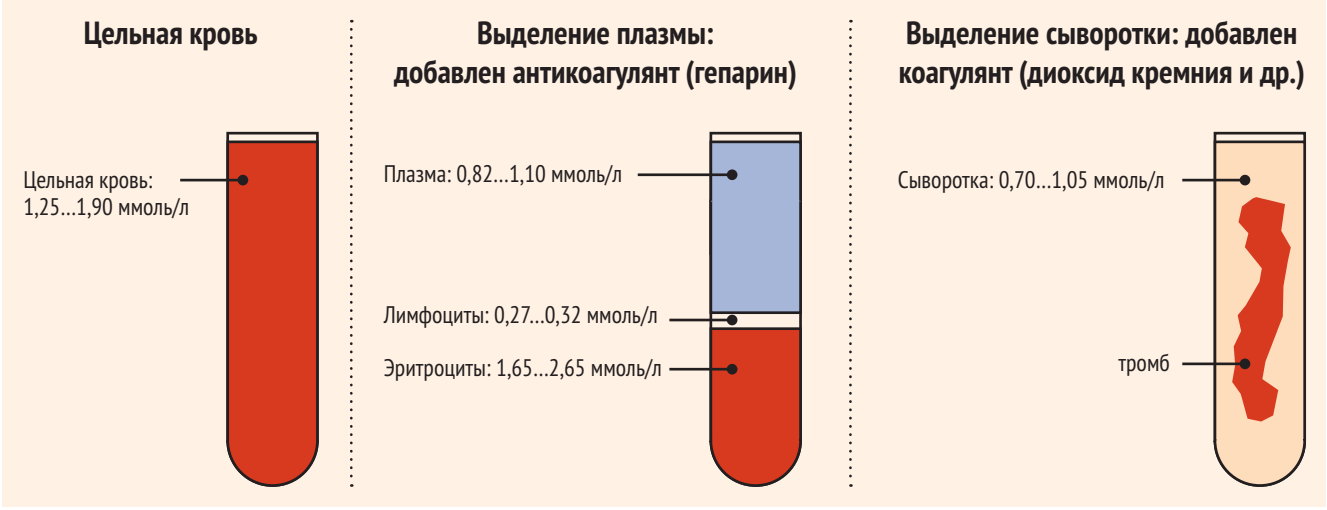
здоровьем. Поэтому приводимые значения еще раз подтверждают вывод, основанный на результатах крупномасштабных российских клинико-эпидемиологических исследований: нижняя граница нормы уровней магния в плазме крови не может быть ниже чем 0,82–0,85 ммоль/л (*рис. 4*) [25–27]. Эти скрининговые исследования показали, что сниженная обеспеченность магнием (уровни магния в плазме менее 0,80 ммоль/л) соответствует повышенному риску судорог, нарушений ритма сердца, гипертонии, пролапса митрального клапана, нарушений сна, дезадаптации и многих других патологий [25].

УРОВНИ МАГНИЯ И МАКСИМАЛЬНАЯ АЭРОБНАЯ МОЩНОСТЬ

Исследования здоровых добровольцев, занимающихся разными видами спорта, показали, что интенсивные физические нагрузки приводят к снижению уровней магния в плазме и в сыворотке крови, что, в свою очередь, способствует снижению максимальной силы сокращения мышц и максимальной аэробной мощности (VO_2max) [28]. В частности, у пловцов (n = 9) отмечена достоверная

Рисунок 4. Диапазоны уровней магния в различных фракциях крови для здоровых мужчин и женщин старше 20 лет, не занимающихся профессиональным спортом

Figure 4. The magnesium concentrations ranges in different blood fractions for healthy men and women over 20, who are not involved in professional sports



(p<0,05) положительная корреляция между уровнями магния в плазме крови и VO2max (R = 0,42+) [29].

В эксперименте физические нагрузки в условиях гипоксии (всего 10% O_2) снижали уровни ионов магния в сердце, печени и икроножных мышцах. Наибольшее уменьшение концентрации Mg^{2+} наблюдалось в икроножных мышцах, а уровни магния в почках увеличивались, что указывает на усиление потерь магния с мочой [30].

Максимальный расход кислорода зависит от обеспеченности организма магнием. Спортсмены-юноши (n = 44) и здоровые нетренированные добровольцы (n = 20) прошли тест максимальной нагрузки на беговой дорожке. Уровни магния в плазме достоверно коррелировали с максимальным потреблением кислорода только у спортсменов (r = 0,46, p<0,002, *рис. 5А*); у нетренированных добровольцев такой корреляции на наблюдалось (*рис. 5Б*) [31].

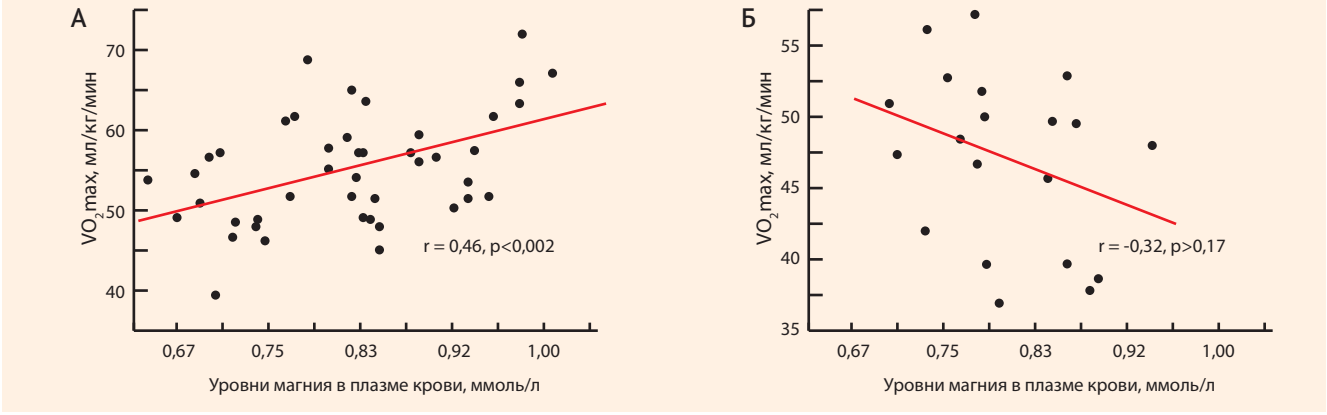
МАГНИЙ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ БАЛАНС СПОРТСМЕНОВ

Спортивные тренировки влияют на уровни электролитов и гормонов в крови. У бегунов на средние и длинные дистанции (n = 8) в ходе выполнения эргометрического теста установлено значительное увеличение Ca^{2+} и Mg^{2+} в сыворотке и значительное снижение Mg^{2+} в эритроцитах на фоне заметного прироста уровня кортизола и гормона щитовидной железы трийодтиронина в крови [32].

Дотации магния (10 мг/кг элементного магния, сульфат магния) тхэквондистам вызывали достоверные повышения уровней адренокортикотропного гормона (p<0,05), кортизола (p<0,05) и ТТГ (p<0,05) после физических упражнений, что улучшает тонус мускулатуры и повышает эффективность тренировок [33–35].

Рисунок 5. Корреляции между максимальным потреблением кислорода (VO_2max) и концентрацией магния в плазме крови натощак у спортсменов-мужчин (А) и нетренированных мужчин той же возрастной группы (Б)

Figure 5. Correlations between the maximum oxygen consumption (VO_2max) and the magnesium plasma concentration in the fasting state in male athletes (A) and untrained men of the same age group (B)



Ионы Mg^{2+} необходимы для осуществления биологических эффектов адреналина и инсулина. Уровни этих гормонов существенно изменяются во время физических нагрузок. Исследование с участием профессиональных спортсменов на выносливость (n = 27) показало, что в упражнении с постепенным увеличением нагрузки уровни адреналина, норадреналина, паратгормона, глюкагона и кортизола в плазме крови увеличиваются, а уровни инсулина – снижаются [36]. Поддержание нормальных уровней магния в организме будет способствовать профилактике нарушений гормонального баланса, т. к. магний необходим для поддержания нормальной чувствительности рецепторов к адреналину и инсулину.

Важность регуляции магнием ответа тканей на стимуляцию адреналином обусловлена и тем, что адреналин является общеизвестным «гормоном стресса». Поэтому нормализация ответа тканей на адреналин будет повышать адаптационный резерв спортсмена. Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) методом кардиоинтервалографии показал, что дотации магния (400 мг/сут в виде органических солей, 3 нед.) здоровым добровольцам (n = 100) действительно способствуют снижению стресса и повышению уровня адаптации организма. Дотации магния улучшали значения различных показателей ВСР. Так, значения «pNN50» (показатель парасимпатической активности) увеличивались, а значения отношения НЧ/ВЧ и индекса стресса (показатели, характеризующие дисбаланс вегетативной нервной системы) снижались. В контрольной группе положительных изменений этих параметров ВСР отмечено не было. Таким образом, ежедневные дотации магния способствуют улучшению физиологической регуляции симпатических и парасимпатических эфферентов, вследствие чего снижаются беспокойство, раздражительность, затруднения при концентрации, расстройства сна и риск формирования депрессивных состояний [37]. Это важно, например, в случае цитированного выше исследования гимнастов-профессионалов (см. «Введение») [9].

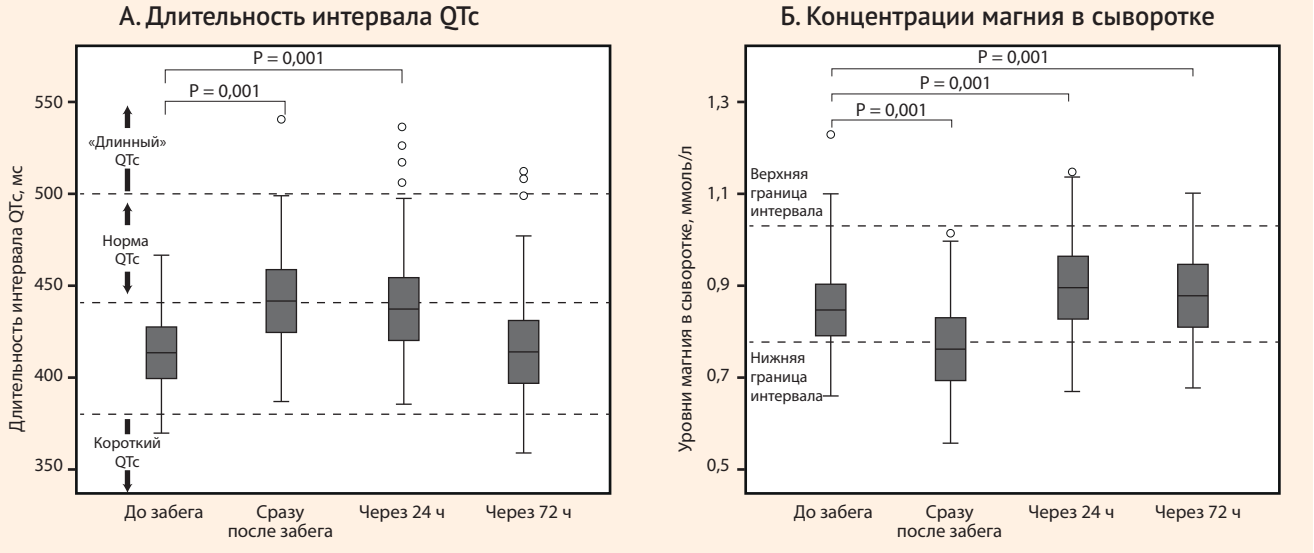
МАГНИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ ЗДОРОВЬЕ СПОРТСМЕНОВ

Внезапная смерть у профессиональных спортсменов и при неадекватных физических нагрузках у любителей является серьезной проблемой и спортивной медицины, и терапии. Спортивный врач или врач, курирующий фитнес-секцию, должен прогнозировать возможность такого исхода индивидуально, у каждого из наблюдаемых спортсменов, и осуществлять эффективную профилактику. Одной из причин внезапной смерти является дефицит магния.

Хронический дефицит магния способствует нарушениям липидного профиля, повышению уровней холестерина, триглицеридов и сахара в крови [38], избыточному повышению систолического и диастолического артериального давления после нагрузок (p = 0,047) [39]. *Транзиторный глубокий дефицит магния* (падение уровней магния в плазме до 0,50 ммоль/л или ниже) может стимулировать внезапную смерть от инфаркта миокарда [40]. Взаимосвязь дефицита Mg со встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний была детально изучена в рамках крупномасштабных исследований [25, 26].

Интенсивная физическая нагрузка (марафон) индуцирует значительное увеличение провоспалительных биомаркеров (ИЛ-6, p<0,001), гипомагниемии и нарушений реполяризации сердца. Продолжительность интервала QTc значительно увеличилась сразу после бега (442,4 ± 23,0 мс) по сравнению с начальным значением (415,3 ± 22,5 мс, p<0,001) и вернулась к начальным значениям в течение 72 ч (415,8 ± 24,7 мс, *рис. 6А*). Сразу после бега отмечены значи-

Рисунок 6. Нарушения ритма сердца и уровни магния в период марафонских соревнований
Figure 6. Heart rhythm disorders and magnesium concentrations during marathon competitions



Прямоугольники представляют 25–75%-ный процентиль, «усы» – 95% ДИ, горизонтальные линии – средние значения. «Выбросы» отмечены кружками

Таблица. Концентрации биомаркеров до и сразу после марафона, через 24 и 72 ч после марафона
Table . Biomarker concentrations before and immediately after the marathon, 24 and 72 hours after the marathon

Время	ИЛ-6 (нг/л)	Калий	Натрий	Магний	Кальций
До	2,08 (1,96–2,20)	140 (139–141)	4,3 (4,0–4,6)	0,85 (0,79–0,92)	2,56 (2,40–2,70)
0 ч	30,6 (19,8–43,6) *	143 (141–145) *	4,1 (3,8–4,6) **	0,77 (0,70–0,82) *	2,60 (2,47–2,74) **
24 ч	2,24 (2,11–2,37) *	140 (139–142) **	4,6 (4,4–4,9) *	0,90 (0,84–0,96) *	2,70 (2,58–2,84) *
72 ч	2,13 (2,05–2,25) *	141 (140–142)*	4,5 (4,2–4,8) *	0,88 (0,82–0,95) *	2,65 (2,54–2,78) *

* P = 0,001 по сравнению с уровнем до марафона. – ** P = 0,05. Уровни K, Na, Ca, Mg в ммоль/л.

тельные снижения концентрации сыворотки магния (до: 0,85 ммоль/л, 95% ДИ 0,79–0,92, после: 0,77 ммоль/л, 95% ДИ 0,70–0,82, p<0,001) и калия (до: 4,27 ммоль/л, 95% ДИ 4,02–4,58, после: 4,14 ммоль/л, 95% ДИ 3,81–4,57, p<0,05) (*табл., рис. 6Б*) [23].

С точки зрения сердечно-сосудистого здоровья спортсменов также важно, что *магний влияет на антиоксидантный ресурс сыворотки* (в частности, уровни каталазы и восстановленного глутатиона). В исследовании подростков, проходящих профессиональные спортивные тренировки (n = 67), значительные корреляции были отмечены между активностью каталазы и диетарным потреблением углеводов, белков, магния и марганца. У велосипедистов уровни восстановленного глутатиона и активность каталазы были выше по сравнению с показателями у бегунов [41]. В исследовании спортсменов-пловцов (мужчины 18–25 лет, n = 15) более высокое суточное потребление магния поддерживало антиоксидантные эффекты каротиноидов и сдерживало накопление лактата [42].

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ МАГНИЕМ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

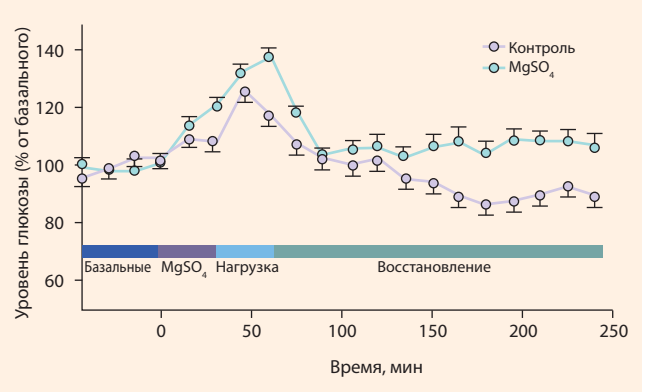
Регулярные тренировки систематически воздействуют на уровни многих биохимических показателей. Сравнение результатов анализов крови у несовершеннолетних и взрослых спортсменов (n = 579) и неспортсменов (здоровых добровольцев, n = 241) показало значительные различия в уровнях гемоглобина, объеме эритроцитов, количествах эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, уровнях железа, глюкозы, мочевины, триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, кальция, магния и других показателей. При физической активности большинство исследованных параметров изменялись, но не более чем на 50% от средних уровней. Наиболее существенно (на 50–80%) изменялись следующие параметры: объем эритроцитов, уровни глюкозы, мочевины, креатинкиназы, кальция и магния [43].

В эксперименте инъекции магния (90 мг/кг внутрибрюшинно в виде $MgSO_4$ за 15 мин до нагрузок) повышали уровни глюкозы мозга и способствовали более быстрому восстановлению энергетических субстратов в мозге во время и после тренировки (вынужденное плавание). При физической нагрузке в контрольной группе животных, получавших инъекции физиологического раствора, уровни глюкозы и пирувата в мозге снизились до 50–60% от исходного уровня (p = 0,01). Введение раствора сульфата магния непосредственно перед нагрузкой повышало уровни глюкозы до 140% от исходного уровня, пирувата – до 150% от исходного уровня в течение всего теста (p = 0.01), причем уровни глюкозы и пирувата возвращались к исходным через 30 мин [44].

При внутривенном введении раствора $MgSO_4$ во время тренировки концентрация глюкозы значительно возрастала сразу после введения магния на 120–138% от базальной концентрации (p<0,05), а через 60 мин после завершения тренировки снижалась. Очевидно, увеличение глюкозы в крови способствует повышенной физической работоспособности (*рис. 7*). В период восстановления концентрация лактата после тренировки снижались быстрее, чем в контрольной группе.

Результаты исследований мышей-песчанок подтвердили, что инфузии сульфата магния улучшают соотношение уровней «лактат/глюкоза». После 15 мин принудительного плавания в группе животных, получивших $MgSO_4$, отношение «лактат/глюкоза» увеличилось до значения 0,25, а в контрольной группе – до большего значения (0,33, p<0,05; *рис. 8*) [45].

Рисунок 7. Временные профили эффектов $MgSO_4$ или физиологического раствора на уровни глюкозы в крови при физической нагрузке (беговая дорожка, скорость 20 м/мин).
Figure 7. Time profiles of the effects of $MgSO_4$ or saline on blood glucose levels and lactate during exercise performance (treadmill, speed 20 m/min)



Дотации магния могут улучшать лактатный метаболизм спортсменов даже при отсутствии дефицита магния. Профессиональные игроки в мужской волейбол (n = 25) с нормальной экскрецией магния были рандомизированы на прием 350 мг/день Mg или плацебо (мальтодекстрин 500 мг в день) в течение 4 недель. Повышенное потребление магния приводило к снижению лактата и увеличению высоты прыжка (в среднем на +3 см) [46].

МАГНИЙ И МЕТАБОЛИЗМ КОСТИ У СПОРТСМЕНОВ

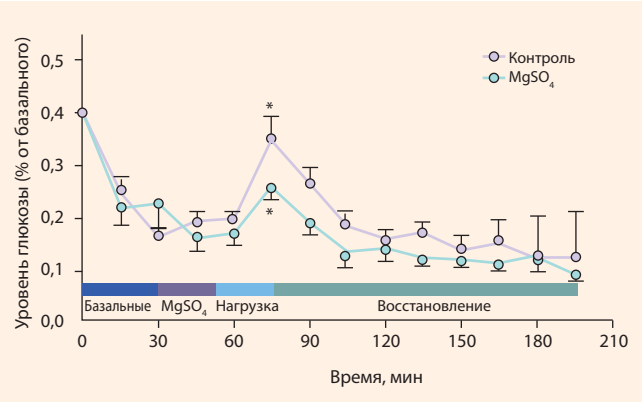
Травмы опорно-связочного аппарата, в т. ч. переломы, – одно из наиболее частых обращений к спортивному врачу. Повышенные физические нагрузки предъявляют особые требования одновременно и к гибкости, и к прочности связок и костей. Поэтому молодые спортсмены должны обратить особое внимание на потребление магния, т. к. магний необходим и для минерализации кости, и для поддержания механической гибкости костной ткани. Например, у элитных пловцов потребление магния было значительным независимым предиктором МПК даже после поправок на потребление калорий, витамина D, кальция и фосфора [47].

В группе спортсменок (15 лыжниц, 26 баскетболисток) отмечена более высокая минеральная плотность костей по сравнению с контрольной группой. В то же время у балерин (n = 33) были найдены такие же показатели состояния костной ткани, что и в контрольной группе. Повышенное потребление белка, витамина D, кальция, цинка и магния было связано с большей плотностью костной ткани и с большим содержанием минеральных веществ [48].

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МАГНИЕМ И ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ

В группе элитных баскетболистов, гандболистов и волейболистов потребление магния с пищей было значительно ниже, чем рекомендуемые суточные нормы. Диетарное

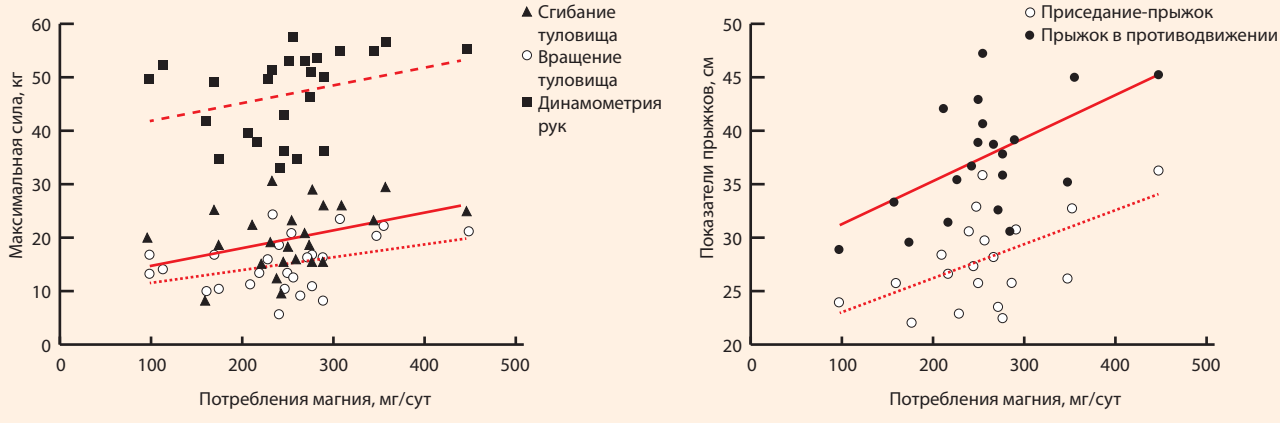
Рисунок 8. Эффект инфузии сульфата магния на соотношение «лактат/глюкоза» у мышей-песчанок в покое, во время вынужденного плавания и в период восстановления
Figure 8. Effects of magnesium sulfate infusion on the lactate/glucose ratio in gerbil mice at rest, during forced swimming and the recovery period



потребление магния ассоциировано с показателями мышечной силы: максимальным изометрическим сгибанием туловища, вращением, силой рук, показателями прыжков, причем независимо от общего потребления калорий (*рис. 9*) [49].

У элитных спортсменов-дзюдоистов (n = 20) уровни магния в крови ассоциированы с показателями мышечной силы, причем в зависимости от такого показателя биоимпеданса (электрическое сопротивление тканей организма), как «внутриклеточное содержание жидкости» (ВСЖ). Спортсмены были разделены в соответствии с изменениями ВСЖ после нагрузок на две группы: потери менее 2% и потери более 2%. ВСЖ рассчитывалась как разница между «общим содержанием воды» и «внеклеточным содержанием воды» на основе измерений биоимпеданса. Сила рук оценивалась как максимальная сила сжатия гидравлического динамометра. В группе спортсменов с ВСЖ > 2% изменения уровней Mg в эритроцитах

Рисунок 9. Показатели мышечной силы в зависимости от диетарного потребления магния
Figure 9. Muscle strength indicators depending on the dietary intake of magnesium

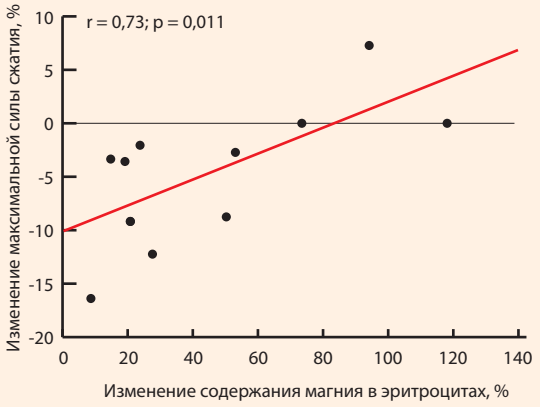


Прямые ассоциации наблюдались между потреблением магния, результатами выполнения прыжков и максимальной силой руки

PRACTICE

● ***Рисунок 10.*** Корреляция между изменением содержания магния в эритроцитах после нагрузок (в процентах) и изменением максимальной силы сжатия после нагрузок в группе спортсменов с ВСЖ > 2%

● ***Figure 10.*** The correlation between the change in magnesium content of erythrocytes after exercise (as a percentage) and the change in the maximum compressive force after exercise performance in the group of athletes with a VSV> 2%



были ассоциированы с силой рук (*рис. 10*) [50]. Очевидно, что утомление мышц было выше у спортсменов с более низкими концентрациями магния в эритроцитах и у спортсменов со значением ВСЖ более 2%.

Достаточная обеспеченность железом, медью, магнием и цинком оптимизирует пиковую физическую производительность спортсменов [51]. Например, потребление Fe, Cu, Mg, Zn с пищей у пловцов вольным стилем (N = 10) было обратно пропорционально времени заплыва на 100 ярдов (91 м) [52].

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МАГНИЕМ И ВЫНОСЛИВОСТЬ СПОРТСМЕНА

Так как физические нагрузки увеличивают потери магния с мочой и потом, то даже пограничный дефицит магния ухудшает качество выполнения упражнений и усиливает негативные последствия физических нагрузок (например, окислительный стресс). Потребление магния меньше чем 260 мг/сут для мужчин и 220 мг/сут для женщин неизбежно приводит к развитию дефицита магния у спортсменов. Спортсмены, участвующие в видах спорта, требующих контроля веса (например, борьба, гимнастика, фигурное катание), особенно уязвимы к дефициту магния [53].

Снижение способности переносить продолжительные тренировки является одним из ранних проявлений дефицита магния у спортсменов. В эксперименте эффекты различного содержания магния в диете (50, 100, 200, 400 мг/кг) на переносимость физической нагрузки были изучены в течение 22 дней. В группах животных с более низким потреблением (50, 100 мг/кг) отмечены существенно более низкая выносливость и более высокая частота встречаемости макроцитарной анемии [54].

Недостаточная выносливость может приводить к коллапсу, при котором у спортсмена временно утрачивается способность самостоятельно сохранять вертикальное положение на фоне резкой слабости, головокружения или обморочного состояния. Причины развития коллапса во время или после физической нагрузки включают мышечные судороги, перегревание, переохлаждение, гипогликемию, гипонатриемию, гипомагниемию, тяжелые нарушения ритма сердца и др. [55].

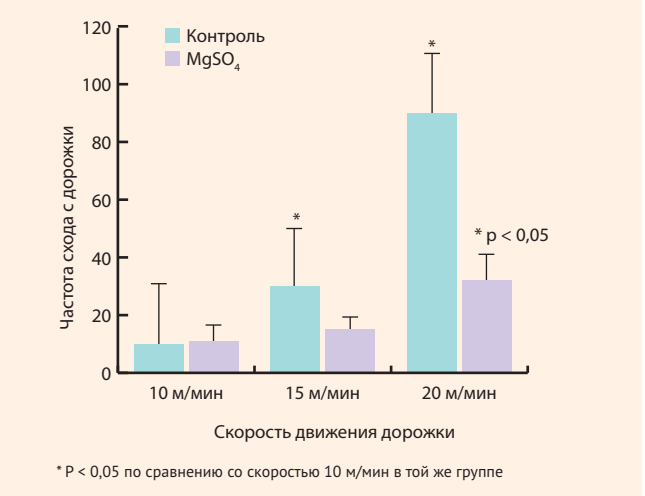
Метаболические нарушения, в т. ч. гипернатриемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия и лактоацидоз, способствуют мышечной усталости и коллапсированию марафонцев. Среди марафонцев, перенесших коллапс (n = 139), 18% имели аномальные значения натрия (18 случаев гипернатриемии, 7 случаев гипонатриемии), у 49% наблюдалась гипокальциемия, у 20% – гипомагниемия. Уровни лактата в крови были повышены у 95% обследованных. В то же время уровни сердечно-сосудистых биомаркеров, таких как тропонины, не отличались от уровней в контрольной группе марафонцев без симптомов коллапса [56].

В эксперименте введение сульфата магния в/б повышало физическую работоспособность и уровни глюкозы в плазме крови в тестах на беговой дорожке. Внутрибрюшинное введение магния (90 мг/кг) значительно усиливало работоспособность при высоких скоростях дорожки (20 м/мин). Более высокая работоспособность соответствует снижению частоты сходов с беговой дорожки, которая значительно снижалась на скорости 20 м/мин в группе с инфузией сульфата магния (P = 0,05, *рис. 11*) [57].

В эксперименте было установлено, что эффекты противодействия магния усталости после физических нагрузок осуществляются с участием моноаминергических нейротрансмиттеров. Дотации магния сокращали время восстановления после теста вынужденного плавания, причем эффект магния нейтрализовался под воздействием специфических ингибиторов 5-HT(1A)-рецепторов, альфа(1, 2)-адренорецепторов, D1- и D2-дофаминовых

● ***Рисунок 11.*** Частота схода с дорожки при различных скоростях при инфузии сульфата магния и в контроле

● ***Figure 11.*** Runway exit frequency at various speeds after magnesium sulphate infusion and in control



рецепторов, а также ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина [58, 59]. Кроме того, воздействие магния на восстановление после нагрузок опосредуется также и NMDA-глутаматными рецепторами [60].

МАГНИЙ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Успешные тренировки должны включать избыточные нагрузки и в то же время избегать сочетания чрезмерной перегрузки с неадекватным восстановлением после тренировок. Дисбаланс между нагрузкой и восстановлением приводит к синдрому перетренированности, сопровождающемуся усталостью, снижением производительности и нарушениями настроения. Например, у спортсменов-гребцов с низкой концентрацией магния в эритроцитах отмечена повышенная относительная мощность альфа-частоты электроэнцефалограммы в затылочной области ($P<0,05$) [61]. Перспективные подходы к профилактике перетренированности включают баланс потребления углеводов и белка при исключении дефицита железа и магния [62].

Уровни магния в крови и показатели биоимпеданса могут служить прогностическими инструментами для мониторинга целостности тканей у спортсменов. Получаемый в результате измерений биоимпеданса показатель «фазовый угол» отражает мышечную функцию и распределение воды между внутри- и внеклеточным пространствами. У дзюдоистов ($n = 20$) значения фазового угла положительно коррелировали с уровнями магния в сыворотке ($r = 0,62$, $p = 0,004$) и в эритроцитах ($r = 0,45$, $p = 0,048$) [63].

Нарушения сна являются одним из показателей неадекватного восстановления спортсменов после интенсивных тренировок. Обследование профессиональных гимнастов (Бразилия, $n = 67$) указало на преобладание нутриентных дефицитов: витаминов B_9, E, D, K и минералов магния, кальция, железа и бора ($p<0,05$). У 78% участников отмечено низкое качество сна. Важно отметить, что качество выступлений гимнастов коррелировало с показателями качества сна: продолжительностью сна ($p = 0,005$), шкалой сонливости ESS ($p = 0,000$), индексом качества сна PSQI ($p = 0,042$) [64]. Крупномасштабное российское исследование показало, что дефицит магния в организме способствует формированию расстройств цикла «сон – бодрствование» [25].

МАГНИЙ И ИММУНИТЕТ У СПОРТСМЕНОВ

Состояние иммунитета является важным аспектом восстановления оптимального состояния спортсменов после нагрузок. Иммунологический дефицит у спортсменов связан с деформациями питания, приводящими к сниженному потреблению полиненасыщенных жирных кислот, железа, селена, цинка, кальция и магния [65].

Физические упражнения, выполняемые «на истощение», способствуют существенным потерям магния организмом, что нарушает энергетический метаболизм, функции мышц, а также неспецифический и специфический иммунитет. Хотя эти изменения носят транзиторный характер, они могут быть достаточны для развития клинических эпизодов инфекций, прежде всего инфекций верхних дыхательных путей [66].

Обеспеченность магнием оказывает существенное воздействие на врожденный и приобретенный иммунный ответ. Истощающие упражнения вызывают увеличение числа гранулоцитов и лимфопении, а дотации магния нормализуют активацию гранулоцитов [67]. Сниженные уровни магния в крови, обусловленные недостаточным потреблением магния, стимулируют развитие избыточного, нерегулируемого воспаления, апоптоз клеток и нарушают баланс различных популяций клеток иммунной системы [68].

Важным аспектом иммуномодуляторного действия магния является его противовоспалительное действие. Дотации магния (500 мг/сут, 4 нед.) влияют на параметры активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и уменьшают провоспалительный иммунный ответ после напряженных тренировок у регбистов ($n = 23$). Отмечено статистически значимое увеличение концентрации АКТГ и снижение концентрации кортизола. Дотации магния устраняли повышение уровней провоспалительного ИЛ-6 после соревнований по регби (что наблюдалось в группе плацебо, $p<0,01$, *рис. 12*) и предотвращали рост отношения «нейтрофилы/лимфоциты» ($p<0,01$) [69].

Противовоспалительные свойства магния также важны для профилактики повреждения тканей при избыточных физических нагрузках. Возникающее при таких нагрузках воспаление способствует повреждениям клеток крови, стенок сосудов, мягких тканей, соединительной ткани хряща и др. Дотации магния во время соревнований (400 мг/сут Mg в виде магния лактата) способствуют снижению повреждения мышечной ткани у баскетболистов [70]. Дотации магния (400 мг/сут, 4 нед.) снижали окислительное повреждение лимфоцитов периферической крови у регбистов [71]: спортсмены характеризовались значительно меньшими общими количествами клеток с повреждениями ДНК в присутствии H_2O_2 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,002$, *рис. 13*).

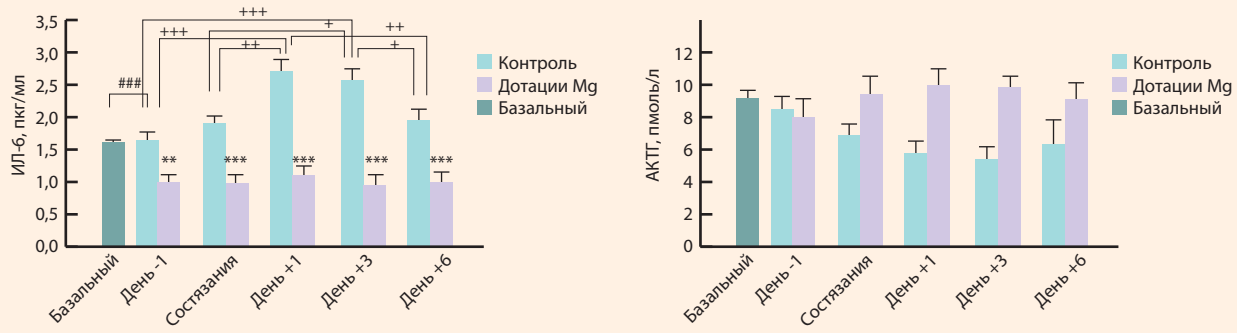
ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЛИ МАГНИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ У СПОРТСМЕНОВ

Дотации магния влияют на восстановление после аэробных упражнений и статических нагрузок. Однако чрезвычайно важно учитывать, в какой фармакологической форме осуществляются дотации магния. Обычные «добавки» содержат чаще всего магний в форме оксида магния (MgO), который является весьма дешевой субстанцией с высоким относительным содержанием элементного магния (60%).

MgO плохо растворяется даже при нормальной кислотности желудка. Спортсмены часто отличаются высоким индексом здоровья, имеют здоровый желудок с достаточной секреции соляной кислоты, что позволяет растворять и усваивать магний даже из оксида магния. Дотации

● ***Рисунок 12.*** Дотации магния регбистам в период соревнований влияют на воспалительный маркер ИЛ-6 и на уровни АКТГ в сыворотке крови

● ***Figure 12.*** Magnesium supplementation affect the inflammatory marker serum IL-6 and ACTH levels in rugby players during competition



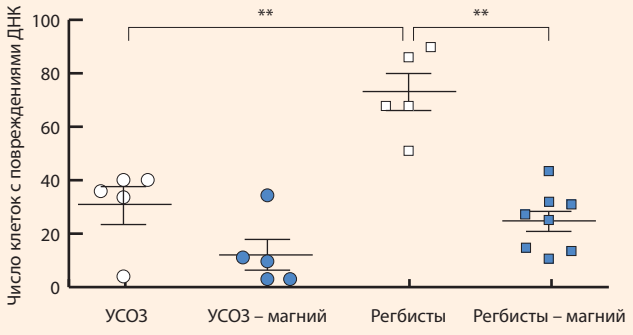
** p<0,01. – *** p<0,001 при сравнении с группой плацебо. – + p<0,05. – ++ p<0,01. – +++ p<0,001 при сравнении разных временных точек. – ### p<0,01 при сравнении с базальным уровнем ИЛ-6

оксида магния (212 мг/день, 4 нед.) могут несколько повышать уровни Mg^{2+} в плазме, но, как правило, редко оказывают позитивное воздействие на эффективность тренировок или на восстановление после физической активности [72]. Исследование эффектов таких «добавок» с MgO у 86 спортсменов до и после 8-месячного приема показало, что уровни витаминов (B_1, B_2, B_6, C, E, A, B_{12}, фолиевой кислоты) повышались, в то время как не было найдено достоверных изменений в уровнях магния или других минералов (Cu, Zn, Ca) [73].

Поэтому перспективным является использование органических солей магния. Органические анионы способствуют усилению транспорта магния через клеточные мембраны и, соответственно, повышают биоусвояемость магния в десятки раз по сравнению с оксидом магния [6].

● ***Рисунок 13.*** Дотации магния спортсменам-регбистам снижают количество лимфоцитов периферической крови с повреждениями ДНК

● ***Figure 13.*** Magnesium supplementation reduce the peripheral blood lymphocytes with DNA damage in rugby athletes



В исследование вошли спортсмены и участники, отличающиеся сидячим образом жизни (УСО3). Лимфоциты выделялись, культивировались, и в культуру добавлялось 1,5 мМ перекиси водорода.
* ≤0,05. – ** p<0,01

Например, тренированные здоровые школьники (n = 24, 16 лет) были рандомизированы на прием 20 ммоль аспартата гидрохлорида магния или плацебо в течение 3 месяцев. Дотация магния способствовала увеличению уровней магния в плазме от 0,85 ± 0,03 до 0,89 ± 0,06 ммоль/л (P = 0,05) [74]. Дотации магния (300 мг/сут элементного магния в форме органических солей, 4 нед.) улучшают физическую работоспособность, способствуют более быстрому восстановлению после физических упражнений и нормализации АД у спортсменов. Добавление магния улучшало показатели после интенсивной физической нагрузки (марафон 40 км, затем отжим пресса лежа до изнеможения): число отжиманий увеличилось в среднем на 18% (p = 0,031).

Одной из наиболее перспективных органических солей магния является цитрат магния. Высокая эффективность усвоения магния из раствора цитрата магния обусловлена (1) высокой растворимостью и низкой токсичностью цитрата магния, (2) поступлением в виде раствора, с достаточным количеством воды, (3) цитрат-анионом, стимулирующим внутриклеточное всасывание Mg^{2+}. С фармакологической точки зрения поступление магния в организм в водном растворе имеет ряд существенных преимуществ.

Во-первых, ионы Mg^{2+} уже присутствуют в водном растворе (в отличие, скажем, от таблеток нерастворимых карбонатов, оксидов и др.).

Во-вторых, в водном растворе отсутствуют лиганды, мешающие усвоению ионов Mg^{2+} (например, в пищевых продуктах присутствует значительное количество фитиновой кислоты, переводящей ионы Mg^{2+} в нерастворимую и низкоусвояемую форму).

В-третьих, поступление воды с ионами Mg^{2+} в растворе препарата способствует решению проблемы недостаточного потребления жидкости. Здоровый взрослый человек должен выпивать не менее 2–2,5 л/сут чистой питьевой воды. При спортивных нагрузках количество воды, как правило, еще больше и рассчитывается индивидуально для каждого спортсмена.

В-четвертых, водный раствор ионов Mg^{2+} может быть обогащен специальными синергидными компонентами, улучшающими фармакокинетику и фармакодинамику всасывания Mg^{2+}.

В-пятых, обширный массив клинических исследований указывает на высокую эффективность цитрата магния для терапии и профилактики мочекаменной болезни, компенсации гипокалиемии и гипомагнезиемии [75]. Все эти особенности цитрата магния делают важным применение этой соли для восполнения недостаточности магния спортсменов.

ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ РИБОФЛАВИНА И СПОРТИВНЫЕ НАГРУЗКИ

Витамин B_2 (рибофлавин) – водорастворимый витамин, биологические роли которого определены вхождением рибофлавина в коферменты флавинмононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД), образующие активные и регуляторные сайты флавиновых ферментов. Флавиновые ферменты принимают участие в энергетическом метаболизме (окисление углеводов, жирных кислот, пирувата, разветвленных аминокислот, поддержка «цепи переноса электронов» в митохондриях), инактивируют и окисляют токсичные альдегиды, участвуют в синтезе глутатиона, в формировании желчных кислот из холестерина в печени и др. [76].

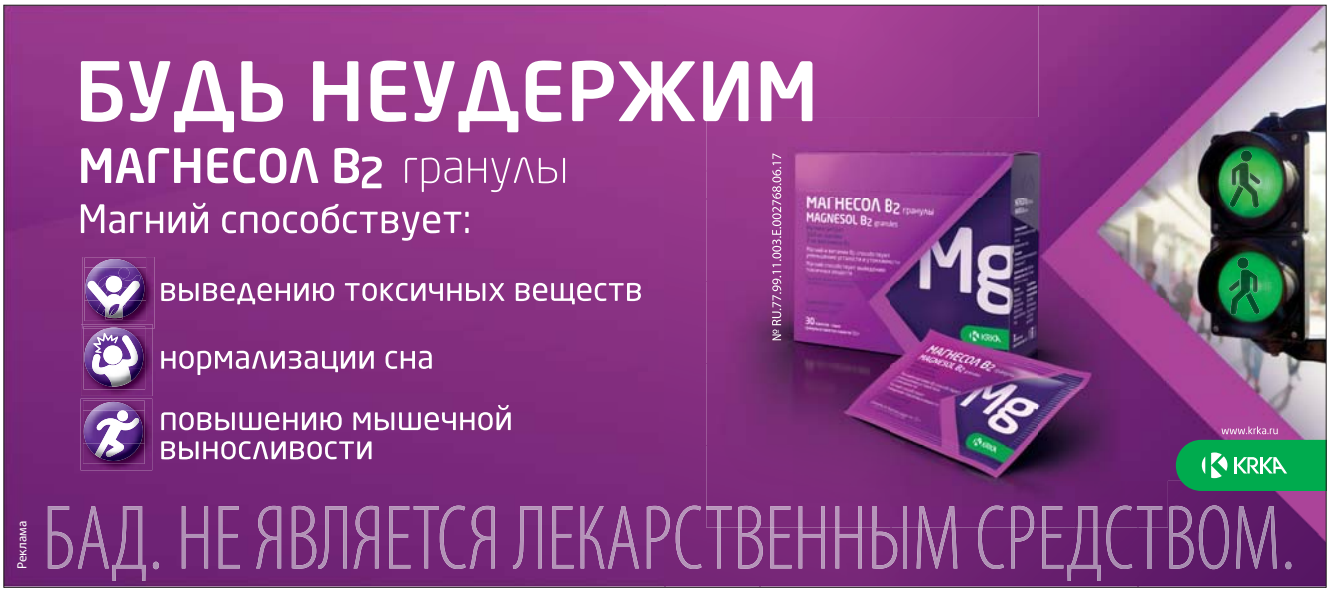
Перечисленные выше биологические особенности витамина B_2 обуславливают важность дотаций рибофлавина для спортсменов. Еще в исследовании, опубликованном в 1947 г. (Q Bull. Northwest Univ Med Sch. 1947, 21 (2): 135-51), были описаны эффекты недостаточного потребления тиамина и рибофлавина на физическую выносливость и работоспособность в разреженном воздухе (барокамера, моделирование 5 км над уровнем моря) [77].

Распространенность сочетанной недостаточности и магния и рибофлавина показана в ряде клинико-эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах мира. Например, крупномасштабное исследование взрослых женщин в 9 провинциях Китая, проведенное в 2000–2011 гг., показало, что рибофлавином были обеспечены только 7% участниц, а магнием – 23% [78]. Не менее проблемная ситуация наблюдается и в странах Евросоюза: например, во французской выборке населения (n = 2 373, 10–92 года) недостаточность потребления магния высока среди мужчин (72%) и женщин (83%) [79].

Принимая во внимание низкую популяционную обеспеченность витамином B_2 и усиление потерь витамина B_2 в период интенсивных тренировок, можно предположить, что встречаемость недостаточности витамина B_2 у спортсменов может быть достаточно высока [80]. Действительно, исследование витаминной обеспеченности российских спортсменов по зимним видам спорта (стрельба пулями, биатлон, бобслей, скелетон, фристайл, сноубординг, n = 169) в апреле – сентябре 2013 г. указало на достаточно высокие частоты встречаемости недостаточности витаминов E, C, B_2 и каротиноидов [81].

Исследование микронутриентной обеспеченности молодых российских спортсменов в возрасте 16,8 ± 0,2 года, обучающихся гребле в течение 5,0 ± 0,3 года (n = 30), показало значительное снижение обеспеченности витамином A у 30,8% спортсменов осенью и у 100% обследованных зимой. Аналогичная ситуация наблюдалась для тиамина и рибофлавина, причем дефицит витамина B_2 увеличивался в период тренировок. Осенью особенно был выражен дефицит магния (56% спортсменов). Независимо от времени года, отмечены сниженные уровни кальция (53%), калия (57%) и железа (56%) [82].

Обеспеченность рибофлавином и другими витаминами группы B влияет на степень повреждения, антиоксидантный статус и уровни кортизола, которые изменяются при физических нагрузках. Изучение группы горнолыжников во время соревнований (n = 21) показало, что более высокое суточное потребление витаминов A, B_1, B_2, PP, B_6 соответствовало более низким уровням лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. Уровни кортизола были тем



ниже, чем выше была обеспеченность витаминами С, B_1, B_2 и РР. Таким образом, более высокое потребление витаминов B_1, B_2, B_6, А и С снижает негативное воздействие физических нагрузок на организм спортсмена [83].

Показана эффективность дотаций витаминов С, А, Е, B_1, B_2, B_6, B_9, B_{12} школьникам в Арктическом регионе: регулярное потребление ВМК оказало положительное влияние на параметры их физической активности [84]. Дотации пиридоксина и рибофлавина у детей в возрасте 12–14 лет (n = 113) сопровождались статистически значимым улучшением показателей теста на велоэргометре среди участников с недостаточностью витаминов [85].

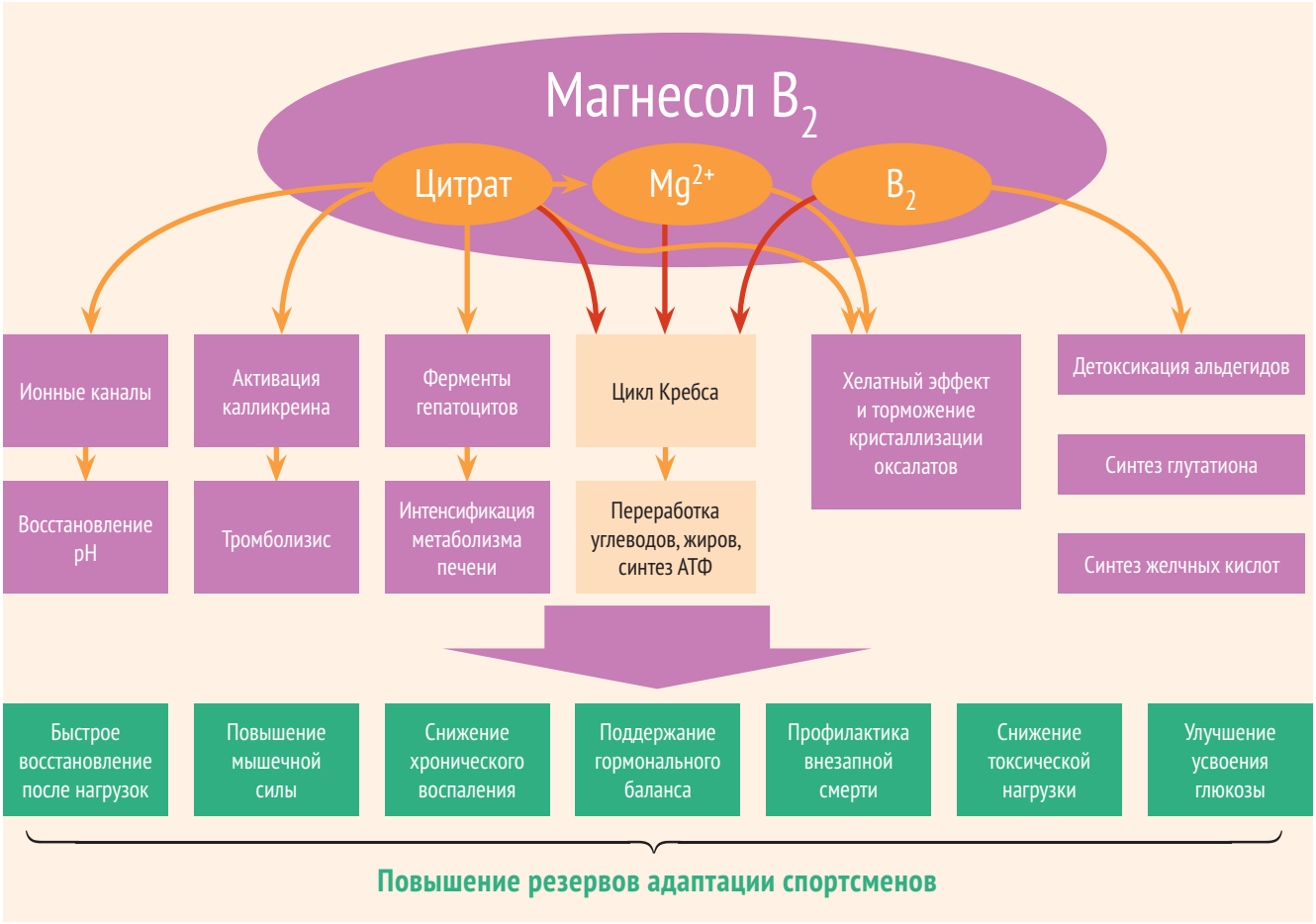
Плацебо-контролируемое исследование показало важность дотаций рибофлавина для улучшения восстановления спортсменов после ультрамарафона на 161 км. Спортсмены получали капсулу с 100 мг рибофлавина незадолго до начала гонки и еще одну капсулу после достижения 90 км (n = 18), в группе плацебо (n = 14) участники получали капсулы с мальтодекстрином. На фоне дотаций рибофлавина болезненность мышц во время и сразу после марафона была значительно ниже (p = 0,043). Тестовая пробежка (400 м) в дни 3 и 5 после марафона также показала значительно более короткое время восстановления у принимавших рибофлавин по сравнению с группой плацебо (p<0,05). Таким образом, дотации рибофлавина улучшают функциональное восстановление после тяжелых физических нагрузок [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспеченность организма магнием и витамином B_2 принципиально необходима для поддержания энергетического метаболизма клеток, гормонального баланса, выносливости, иммунитета, сердечно-сосудистого здоровья спортсменов. Особо следует отметить такие функции магния, как 1) осуществление биологических функций адреналина, инсулина и ряда других гормонов, 2) нейрональная передача сигнала (NMDA-рецепторы, рецепторы катехоламинов), 3) энергетический метаболизм (ферменты гликолиза и цикла Кребса). Клинические исследования подтверждают фундаментальную важность обеспеченности магнием для наиболее эффективной «настройки» организма спортсмена. Перспективным способом повышения обеспеченности спортсменов магнием и витамином B_2 является использование водных растворов цитрата магния в сочетании с рибофлавином.

Рисунок 14. Синергидные эффекты иона магния, цитрат-аниона и витамина B_2 для повышения резервов адаптации и восстановления после интенсивных физических нагрузок

Figure 14. Synergistic effects of magnesium ion, citrate anion and vitamin B2 on the increase of adaptation reserves and recovery after intense exercise performance



Коррекция недостаточного потребления магния и витамина B_2 обеспечивает более хорошие параметры восстановления после физических нагрузок. Наилучшей технологией восполнения магния и витамина B_2 для людей, занимающихся физической культурой и спортом, является прием этих микронутриентов в виде раствора для питья, приготовленного непосредственно перед употреблением (т. е. целевое употребление обогащенной магнием и рибофлавином воды.) Для приготовления раствора для питья подходит препарат Магнесол B_2 гранулы, содержащий синергидную композицию: цитрат магния (300 мг элементного магния в одном саше или шипучей таблетке) и рибофлавин (2,0 мг в одном саше). Препарат содержит натуральный ароматизатор «апельсин», порошок концентрированного натурального сока лайма, порошок натурального концентрированного сока апельсина, натуральный ароматизатор «лайм». *Цитрат магния* – одна из наиболее растворимых в воде солей магния с высокой биодоступностью магния. Цитрат магния не только является эффективным транспортером магния внутрь клеток, но и проявляет самостоятельное воздействие на синтез АТФ, снижение воспаления, избыточного тромбообразования, растворение оксалатных/уратных камней в почках и оказывает другие эффекты, важные для поддержания адаптационных ресурсов при спортивных нагрузках (*рис. 14*). Препарат Магнесол B_2 гранулы разрешен к применению с 11 лет.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Williams M.H. Vitamin supplementation and athletic performance. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989; 30: 163-191.
2. Eskici G. The Importance of Vitaminsfor Soccer Players. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015; 85(5-6): 225-244 doi.
3. Lukaski H.C. Magnesium, zinc, and chromium nutrition and athletic performance. *Can J Appl Physiol*. 2001; 26 Suppl: S13-S22.
4. Speich M., Pineau A., Ballereau F. Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clin Chim Acta*. 2001; 312(1-2): 1-11.
5. Volpe S.L. Magnesium and the Athlete. *Curr Sports Med Rep*. 2015; 14(4):279-83 doi.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с.: ил.; 25 см. Библиогр. в конце кн. 3000 экз. ISBN 978-5-9704-4527-3. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and "diseases of civilization." M.: GEOTAR-Media, 2018. 800 p.: or; 25 cm. Reference is at the end of the book. 3000 copies ISBN 978-5-9704-4527-3.] (In Russ).
7. Zhang Y., Xun P., Wang R., Mao L., He K. Can Magnesium Enhance Exercise Performance? *Nutrients*. 2017;9(9). pii: nu9090946 doi.
8. van Dronkelaar C., van Velzen A., Abdelrazek M., van der Steen A., Weijs P.J.M., Tieland M. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):6-11e3 doi.
9. Silva M.R., Paiva T. Poor precompetitive sleep habits, nutrients' deficiencies, inappropriate body composition and athletic performance in elite gymnasts. *Eur J Sport Sci*. 2016;16(6):726-35 doi.
10. Madden R.F., Shearer J., Parnell J.A. Evaluation of Dietary Intakes and Supplement Use in Paralympic Athletes. *Nutrients*. 2017;9(11). pii: nu9111266 doi.
11. Wardenaar F., Brinkmans N., Ceelen I., Van Rooij B., Mensink M., Witkamp R., De Vries J. Micronutrient Intakes in 553 Dutch Elite and Sub-Elite Athletes: Prevalence of Low and High Intakes in Users and Non-Users of Nutritional Supplements. *Nutrients*. 2017;9(2). pii: nu9020142 doi.
12. Laires M.J., Monteiro C.P., Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*. 2004;9:262-276.
13. Rayssiguier Y., Guezennec C.Y., Durlach J. New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnes Res*. 1990;3(2):93-102.
14. Terink R., Balvers M.G.J., Hopman M.T., Witkamp R.F., Mensink M., Gunnewiek J.M.T.K. Decrease in Ionized and Total Magnesium Blood Concentrations in Endurance Athletes Following an Exercise Bout Restores within Hours-Potential Consequences for Monitoring and Supplementation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2017;27(3):264-270 doi.
15. Cohen I., Zimmerman A.L. Changes in serum electrolyte levels during marathon running. *S Afr Med J*. 1978;53(12):449-453.
16. Buchman A.L., Keen C., Commisso J., Killip D., Ou C.N., Rognerud C.L., Dennis K., Dunn J.K. The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. *J Am Coll Nutr*. 1998;17(2):124-127.
17. Wenk C., Kuhnt M., Kunz P., Steiner G. Methodological studies of the estimation of loss of sodium, potassium, calcium and magnesium through the skin during a 10 km run. *Z Ernahrungswiss*. 1993;32(4):301-307.
18. Laires M.J., Alves F. Changes in plasma, erythrocyte, and urinary magnesium with prolonged swimming exercise. *Magnes Res*. 1991;4(2):119-122.
19. Molina-Lopez J., Molina J.M., Chirosa L.J., Florea D., Saez L., Millan E., Planells E. Association between erythrocyte concentrations of magnesium and zinc in high-performance handball players after dietary magnesium supplementation. *Magnes Res*. 2012;25(2):79-88 doi.
20. Rama R, Ibanez J, Pages T, Callis A, Palacios L. Plasma and red blood cell magnesium levels and plasma creatinine after a 100 km race. Rev Esp Fisiol. 1993;49(1):43-47.
21. Lijnen P., Hespel P., Fagard R., Lysens R., Vanden Eynde E., Amery A. Erythrocyte, plasma and urinary magnesium in men before and after a marathon. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;58(3):252-256.
22. Malliaropoulos N., Tsitas K., Porfiriadou A., Papalada A., R Ames P., Del Buono A., Lippi G., Maffulli N. Blood phosphorus and magnesium levels in 130 elite track and field athletes. *Asian J Sports Med*. 2013;4(1):49-53 Epub 2012 Nov.
23. Scherr J., Schuster T., Pressler A., Roeh A., Christle J., Wolfarth B., Halle M. Repolarization perturbation and hypomagnesemia after extreme exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(9):1637-43 doi.
24. Zhao J., Fan B., Wu Z., Xu M., Luo Y. Serum zinc is associated with plasma leptin and Cu-Zn SOD in elite male basketball athletes. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:49-53 doi.
25. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6:116-129. (In Russ). [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu, et al. Magnesium deficiency: a significant risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in the Russian regions. *Pharmateca*. 2013; 6: 116-129.]
26. Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и соматической патологией у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2014;2:10–23. [Gromova O.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V., et al. Analysis of the relationship between magnesium sufficiency and somatic pathology in Russian women aged 18–45 using data mining methods. Effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014; 2: 10–23.] (In Russ).
27. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014; 10: 63-71. [ ] (In Russ). [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina, T.R., Semenov V.A. Diagnosis of magnesium deficiency. Magnesium concentrations in biosubstrates: norm and various pathologies. *Kardiologia*. 2014; 10: 63-71] (In Russ).
28. Stendig-Lindberg G. Is physical working capacity determined by optimal magnesium concentration? *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1992;3(2):139-151.
29. Conn C.A., Schemmel R.A., Smith B.W., Ryder E., Heusner W.W., Ku P.K. Plasma and erythrocyte magnesium concentrations and correlations with maximum oxygen consumption in nine- to twelve-year-old competitive swimmers. *Magnesium*. 1988;7(1):27-36.
30. Cordova A., Escanero J.F., Gimenez M. Magnesium distribution in rats after maximal exercise in air and under hypoxic conditions. *Magnes Res*. 1992;5(1):23-27.
31. Lukaski H.C., Bolonchuk W.W., Klevay L.M., Milne D.B., Sandstead H.H. Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper, and zinc nutriture. *Am J Clin Nutr*. 1983;37(3):407-415.
32. Duma E., Orbai P., Derevenco P. Blood levels of some electrolytes and hormones during exercise in athletes. *Rom J Physiol*. 1998;35(1-2):55-60.
33. Cinar V., Mogulkoc R., Baltaci A.K., Polat Y. Adrenocorticotropic hormone and cortisol levels in athletes and sedentary subjects at rest and exhaustion: effects of magnesium supplementation. *Biol Trace Elem Res*. 2008;121(3):215-20 Epub 2007 No.
34. Cinar V. The effects of magnesium supplementation on thyroid hormones of sedentars and Tae-Kwon-Do sportsperson at resting and exhaustion. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(5):708-712.

35. Cinar V., Polat Y., Baltaci A.K., Mogulkoc R. Effects of magnesium supplementation on testosterone levels of athletes and sedentary subjects at rest and after exhaustion. *Biol Trace Elem Res*. 2011;140(1):18-23 doi.
36. Soria M., Gonzalez-Haro C., Anson M.A., Inigo C., Calvo M.L., Escanero J.F. Variations in serum magnesium and hormonal levels during incremental exercise. *Magnes Res*. 2014;27(4):155-64 doi.
37. Wienecke E., Nolden C. Long-term HRV analysis shows stress reduction by magnesium intake. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(Suppl):12-16.
38. Mooren F.C. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):813-23.
39. Kass L.S., Poeira F. The effect of acute vs chronic magnesium supplementation on exercise and recovery on resistance exercise, blood pressure and total peripheral resistance on normotensive adults. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015;12:19.
40. Stendig-Lindberg G. Sudden death of athletes: is it due to long-term changes in serum magnesium, lipids and blood sugar? *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1992;3(2):153-164.
41. Tong T.K., Lin H., Lippi G., Nie J., Tian Y. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:741239.
42. Monteiro C.P., Matias C.N., Bicho M., Santa-Clara H., Laires M.J. Coordination between antioxidant defences might be partially modulated by magnesium status. *Magnes Res*. 2016;29(4):161-168.
43. Nikolaidis M.G., Protosygellou M.D., Petridou A., Tsalis G., Tsigilis N., Mougios V. Hematologic and biochemical profile of juvenile and adult athletes of both sexes: implications for clinical evaluation. *Int J Sports Med*. 2003;24(7):506-511.
44. Cheng S.M., Yang D.Y., Lee C.P., Pan H.C., Lin M.T., Chen S.H., Cheng F.C. Effects of magnesium sulfate on dynamic changes of brain glucose and its metabolites during a short-term forced swimming in gerbils. *Eur J Appl Physiol*. 2007;99(6):695-9 Epub 2007 Feb.
45. Cheng S.M., Yang L.L., Chen S.H., Hsu M.H., Chen I.J., Cheng F.C. Magnesium sulfate enhances exercise performance and manipulates dynamic changes in peripheral glucose utilization. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(2):363-9 doi.
46. Setaro L., Santos-Silva P.R., Nakano E.Y., Sales C.H., Nunes N., Greve J.M., Colli C. Magnesium status and the physical performance of volleyball players: effects of magnesium supplementation. *J Sports Sci*. 2014;32(5):438-45 doi.
47. Matias C.N., Santos D.A., Monteiro C.P., Vasco A.M., Baptista F., Sardinha L.B., Laires M.J., Silva A.M. Magnesium intake mediates the association between bone mineral density and lean soft tissue in elite swimmers. *Magnes Res*. 2012;25(3):120-5 doi.
48. Quintas M.E., Ortega R.M., Lopez-Sobaler A.M., Garrido G., Requejo A.M. Influence of dietetic and anthropometric factors and of the type of sport practised on bone density in different groups of women. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(Suppl 1):S58-S62.
49. Santos D.A., Matias C.N., Monteiro C.P., Silva A.M., Rocha P.M., Minderico C.S., Bettencourt Sardinha L., Laires M.J. Magnesium intake is associated with strength performance in elite basketball, handball and volleyball players. *Magnes Res*. 2011;24(4):215-9 doi.
50. Matias C.N., Santos D.A., Monteiro C.P., Silva A.M., Raposo M. de F., Martins F., Sardinha L.B., Bicho M., Laires M.J. Magnesium and strength in elite judo athletes according to intracellular water changes. *Magnes Res*. 2010;23(3):138-41 doi.
51. McDonald R., Keen C.L. Iron, zinc and magnesium nutrition and athletic performance. *Sports Med*. 1988;5(3):171-184.
52. Lukaski H.C., Siders W.A., Hoverson B.S., Gallagher S.K. Iron, copper, magnesium and zinc status as predictors of swimming performance. *Int J Sports Med*. 1996;17(7):535-540.
53. Nielsen F.H., Lukaski H.C. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnes Res*. 2006;19(3):180-189.
54. Keen C.L., Lowney P., Gershwin M.E., Hurley L.S., Stern J.S. Dietary magnesium intake influences exercise capacity and hematologic parameters in rats. *Metabolism*. 1987;36(8):788-793.
55. Макарова Г.А., Граевская Н.Д. Спортивная медицина: Учебник. М.: Советский спорт, 2003. 480 с. [Makarova G.A., Graevskaya N.D. Sports medicine: Textbook. M.: Sovetsky Sport, 2003. 480 p.]
56. Siegel A.J., Januzzi J., Sluss P., Lee-Lewandrowski E., Wood M., Shirey T., Lewandrowski K.B. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(6):948-51 doi.
57. Chen Y.J., Chen H.Y., Wang M.F., Hsu M.H., Liang W.M., Cheng F.C. Effects of magnesium on exercise performance and plasma glucose and lactate concentrations in rats using a novel blood-sampling technique. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34(6):1040-7 doi.
58. Poleszak E. Modulation of antidepressant-like activity of magnesium by serotonergic system. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(9):1129-34 Epub 2007 A.
59. Cardoso C.C., Lobato K.R., Binfare R.W., Ferreira P.K., Rosa A.O., Santos A.R., Rodrigues A.L. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):235-42 doi.
60. Poleszak E., Wlaz P., Kedzierska E., Nieoczym D., Wrobel A., Fidecka S., Pilc A., Nowak G. NMDA/glutamate mechanism of antidepressant-like action of magnesium in forced swim test in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;88(2):158-64 Epub 2007 Au.
61. Delorme O., Bourdin H., Viel J.F., Rigaud M.L., Kantelip J.P. Spectral analysis of electroencephalography data in athletes with low erythrocyte magnesium. *Magnes Res*. 1992;5(4):261-264.
62. Meeusen R., Duclos M., Foster C., Fry A., Gleeson M., Nieman D., Raglin J., Rietjens G., Steinacker J., Urhausen A. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(1):186-205 doi.
63. Matias C.N., Monteiro C.P., Santos D.A., Martins F., Silva A.M., Laires M.J., Sardinha L.B. Magnesium and phase angle: a prognostic tool for monitoring cellular integrity in judo athletes. *Magnes Res*. 2015;28(3):92-8 doi.
64. Silva M.G., Paiva T. Poor precompetitive sleep habits, nutrients' deficiencies, inappropriate body composition and athletic performance in elite gymnasts. *Eur J Sport Sci*. 2015;Eur J Spor:1-10.
65. Shephard R.J., Shek P.N. Immunological hazards from nutritional imbalance in athletes. *Exerc Immunol Rev*. 1998;4:22-48.
66. Laires M.J., Monteiro C. Exercise, magnesium and immune function. *Magnes Res*. 2008;21(2):92-96.
67. Mooren F.C., Golf S.W., Volker K. Effect of magnesium on granulocyte function and on the exercise induced inflammatory response. *Magnes Res*. 2003;16(1):49-58.
68. Tam M., Gomez S., Gonzalez-Gross M., Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(10):1193-1197.
69. Dmitrasinovic G., Pesic V., Stanic D., Plecas-Solarovic B., Dajak M., Ignjatovic S. ACTH, Cortisol and IL-6 Levels in Athletes following Magnesium Supplementation. *J Med Biochem*. 2016;35(4):375-384.
70. Cordova Martinez A., Fernandez-Lazaro D., Mielgo-Ayuso J., Seco Calvo J., Caballero Garcia A. Effect of magnesium supplementation on muscular damage markers in basketball players during a full season. Magnes Res. 2017;30(2):61-70.
71. Petrovic J., Stanic D., Dmitrasinovic G., Plecas-Solarovic B., Ignjatovic S., Batinic B., Popovic D., Pesic V. Magnesium Supplementation Diminishes Peripheral Blood Lymphocyte DNA Oxidative Damage in Athletes and Sedentary Young Man. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2019643.
72. Finstad E.W., Newhouse I.J., Lukaski H.C., Mcauliffe J.E., Stewart C.R. The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(3):493-498.
73. Telford R.D., Catchpole E.A., Deakin V., McLeay A.C., Plank A.W. The effect of 7 to 8 months of vitamin/mineral supplementation on the vitamin and mineral status of athletes. *Int J Sport Nutr*. 1992;2(2):123-134.
74. Ruddel H., Werner C., Ising H. Impact of magnesium supplementation on performance data in young swimmers. *Magnes Res*. 1990;3(2):103-107.
75. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Сорокина М.А. О фундаментальных и клинических аспектах синергидного действия магния и рибофлавина в терапевтической практике. *Терапия*. 2018; 19(1): 119–131. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava J.D., Sorokina M.A. On the fundamental and clinical aspects of the synergistic action of magnesium and riboflavin in therapeutic practice. *Terapia*. 2018; 19 (1): 119–131.].
76. Masui T., Staple E. The formation of bile acids from cholesterol. The conversion of 5-beta-cholestane-3-alpha,7-alpha-triol-26-oic acid to cholic acid via 5-beta-cholestane-3-alpha,7-alpha,12-alpha, 24-xi-tetraol-26-oic acid I by rat liver. *J Biol Chem*. 1966;241(17):3889-3893.
77. Harris S.C., Ivy A.C., Friedemann T.E. Work at high altitude; the effect of training and dietary restriction of thiamin and riboflavin on altitude tolerance and physical efficiency for work at a simulated altitude of 15,000 feet. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*. 1947;21(2):135-151.
78. Du W., Wang H., Chen S., Su C., Zhang H., Zhang B. Trend of dietary nutrient intake among adult females in 9 provinces in China, 2000-2011. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36(7):715-719.
79. Touvier M., Lioret S., Vanrullen I., Bocle J.C., Boutron-Ruault M.C., Berta J.L., Volatier J.L. Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimization of food fortification. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006;76(6):343-351.
80. Manore M.M. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl:598S-606S.
81. Beketova N.A., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Vrzhesinskaia O.A., Kodentsova V.M., Solntseva T.N., Khanfer'ian R.A. Vitamin-antioxidant sufficiency of winter sports athletes. *Vopr Pitan*. 2013;82(6):49-57.
82. Rakhmanov R.S., Kuznetsova L.V., Blinova T.V., Strakhova L.A., Tsariapkin V.E. Vitamin and mineral status of oarsmen during the training-competition cycles. *Vopr Pitan*. 2013;82(4):76-81.
83. Diaz E., Ruiz F., Hoyos I., Zubero J., Gravina L., Gil J., Irazusta J., Gil S.M. Cell damage, antioxidant status, and cortisol levels related to nutrition in ski mountaineering during a two-day race. *J Sports Sci Med*. 2010;9(2):338-46 eCollection.
84. Prakhin E.I., Evert L.S., Iakushina L.M. Effects of prophylactic vitamin administration of physical fitness of schoolchildren in the Arctic Regions. *Vopr Pitan*. 1992;(3):53-58.
85. Suboticanec K., Stavljenic A., Schalch W., Buzina R.. Effects of pyridoxine and riboflavin supplementation on physical fitness in young adolescents. *Int J Vitam Nutr Res*. 1990;60(1):81-88.
86. Hoffman M.D., Valentino T.R., Stuempfle K.J., Hassid B.V. A Placebo-Controlled Trial of Riboflavin for Enhancement of Ultramarathon Recovery. *Sports Med Open*. 2017;3(1):14.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-231-235

Некоторые вопросы аналитики платных медицинских услуг в Российской Федерации

Т.Ю. БЫКОВСКАЯ, А.В. ПАНОВ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Информация об авторах:

Панов Анатолий Владимирович – аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом информационных компьютерных технологий в здравоохранении и медицине ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
тел.: +7 (988) 578-00-00;
e-mail: lefrostovsky@gmail.com
Быковская Татьяна Юрьевна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом информационных компьютерных технологий в здравоохранении и медицине ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; министр здравоохранения Ростовской области;
тел.: +7(863) 201-44-35;
e-mail: dekanatfppo@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день наблюдается неоднозначная динамика государственного финансирования здравоохранения. Вплоть до 2017 г. правительство РФ поэтапно сокращало объем ассигнований по статье «здравоохранение». Например, в 2017 г. расходы уменьшились на 33% по сравнению с 2016 г. Постоянно проводится корректировка бюджетных росписей и их дифференцированное трактование. Тем не менее Владимир Путин в своем Послании Федеральному собранию в 2018 г. заявил о повышении расходов на здравоохранение до 4,1% ВВП. Поэтому с каждым годом все больше возникает необходимость исследовать рынок платных медицинских услуг. В статье рассматривается динамика оказываемых платных медицинских услуг и влияние на них различных социально-экономических факторов, уделяется внимание развитию института государственно-частного партнерства в качестве одного из инструментов решения проблем финансирования здравоохранения. Авторами предлагается ряд комплексных мер на федеральном и региональном уровнях, позволяющих при их реализации оптимизировать взаимодействие участников в сфере рынка медицинских услуг.

Ключевые слова: платные медицинские услуги, тарифы, спрос, государственные гарантии, государственно-частное партнерство (ГЧП)

Для цитирования: Быковская Т.Ю., Панов А.В. Некоторые вопросы аналитики платных медицинских услуг в Российской Федерации. *Медицинский совет.* 2018; 21: 231-235. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-231-235.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Certain issues of paid medical services analytics in the Russian Federation

Tatyana Yu. BYKOVSKAYA, Anatoly V. PANOV
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 29 Nakhichevan per., Rostov-on-Don, 344022

Author credentials

Panov Anatoly Vladimirovich – postgraduate student of the Department of Health Care and Public Health Organization with Information Computer Technologies in Health Care and Medicine Course, Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
tel.: +7 (988) 578-00-00;
e-mail: lefrostovsky@gmail.com
Bykovskaya Tatyana Yuryevna – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Health Care and Public Health Organization with Information Computer Technologies in Health Care and Medicine Course, Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(863) 201-44-35;
e-mail: dekanatfppo@yandex.ru

ABSTRACT

Today, there is an ambiguous dynamics of state financing of health care. Up to 2017, the Government of the Russian Federation gradually reduced the amount of allocations for health care. For example, in 2017 expenses decreased by 33% compared with 2016. Constantly observed adjustment of budget lists and their differentiated interpretation. Nevertheless, Vladimir Putin, in his message to the Federal Assembly in 2018, announced an increase in health care spending to 4.1% of GDP. Therefore, every year there is a growing need to explore the market for paid medical services. The article discusses the dynamics of paid medical services and the

impact on them of various socio-economic factors, focusing on the development of the institute of public-private partnership as one of the tools for solving problems of health financing. The authors propose a series of comprehensive measures at the federal and regional levels that allow them to optimize the interaction of participants in the medical services market.

Keywords: *paid medical service, rates, demand, State guarantees, public-private partnership*

For citing: Bykovskaya T.Yu., Panov A.V. Certain issues of paid medical services analytics in the Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet* 2018; 21: 232-235. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-231-235.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

С переходом на постиндустриальное развитие общества население Российской Федерации стало чаще уделять внимание вопросам сохранения и поддержания здоровья. Доказано, что в последнее время увеличивается спрос на платные медицинские услуги [1]. Учитывая гарантированную государством бесплатную медицинскую помощь гражданам и снижение реальных доходов граждан, растущий интерес населения к платным услугам вызывает необходимость подробного анализа сложившейся ситуации в стране [2, 3].

В 2010–2017 гг. в России объем оказанных платных медицинских услуг увеличился с 250 до 591,5 млрд руб. (рост в 2,36 раза) (*рис. 1*).

При этом общий объем финансирования Программы государственных гарантий оказания гражданам России бесплатной медицинской помощи увеличился в 1,74 раза с 1449,9 до 2528,6 млрд руб. [4].

Отношение объема медицинских услуг, оказываемых на возмездной основе, к общему объему финансирования Программы государственных гарантий в 2017 г., учитывая прогнозируемую индексацию затрат на 4%, составляет, по нашим расчетам, 23,4%. По сравнению с 2010 г. нами было установлено, что данный показатель снизился на 6%. Тем не менее спрос на платные медицинские услуги с 2015 г. по 2017 г. продолжает расти, несмотря на непростую макроэкономическую ситуацию в стране. То есть темпы прироста рынка коммерческой медицины в последнее время значительно замедляются, но не инвертируются.

По нашему мнению, данная тенденция объясняется следующими причинами:

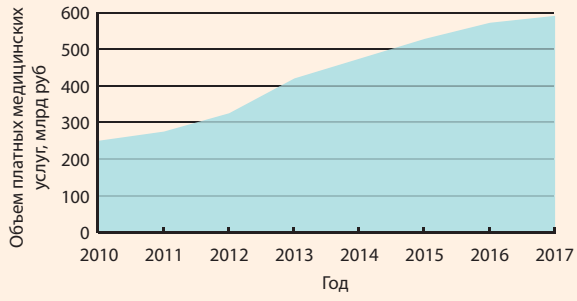
1. Наличием кадровых проблем, а именно массовым оттоком специалистов из государственных и муниципальных медицинских организаций в частные клиники. По данным опроса в 2017 г. Фонда независимого мониторинга медицинских услуг и охраны здоровья человека «Здоровье» совместно с экспертами Общероссийского народного фронта, каждый второй врач при возможности перешел бы из государственного сектора медицины в частный. Опрос в 85 субъектах России показал, что каждый четвертый медицинский работник трудится в коммерческих клиниках. Также можно наблюдать искусственно возникающий кадровый голод в государственных и муниципальных медицинских организациях, когда врач-совместитель назначает прием в коммерческой клинике для более детального обследования. Параллельно наблюдается дефицит подготовленных специалистов, оказывающих высокотехнологичные медицинские услуги [5].
2. Недостаточной доступностью бесплатных медицинских организаций, когда пациенту трудно записаться на прием в связи с непрофессиональной организацией работы сотрудников регистратуры и т.д. [6].
3. Сокращением государственных и муниципальных медицинских организаций, а также манипулированием в области изменений объемов медицинских услуг, предусмотренных Программой государственных гарантий, в связи с недофинансированием на нормативное обеспечение россиян услугами здравоохранения.
4. Трудностями правового, организационного и экономического регулирования системы здравоохранения, которые связаны с обновлением основных фондов медицинских организаций.
5. Снижением реальных доходов населения, но при этом потребитель платных медицинских услуг обладает низкой ценовой чувствительностью.

В России в целом функционируют три вида медицинских организаций, оказывающих платные услуги: государственные и муниципальные медицинские организации, ведомственные медицинские организации, коммерческие медицинские организации с участием российского и иностранного капитала.

Сегодня происходит непрерывный рост частных медицинских организаций, невзирая на экономический

Рисунок 1. Объем платных медицинских услуг в России в 2010–2017 гг., млрд руб.

Figure 1. The scope of paid medical services in Russia in 2010-2017, Bln. Rub.



Источники: Росстат, РБК, Единая межведомственная информационно-статистическая система

Рисунок 2. Доля платных медицинских услуг в общей структуре российского рынка платных услуг в 2010–2016 гг., %
Figure 2. The share of paid medical services in the overall structure of the Russian market of paid services in 2010–2016, %



Источники: Росстат, РБК, Единая межведомственная информационно-статистическая система

кризис в стране, участвующих в реализации программы госгарантий. С 2010 по 2018 г. их число возросло в 4,4 раза (с 618 до 2746) [7]. В Ростовской области на конец 2017 г. в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) работает 260 медицинских организаций, из них 86 – частной формы собственности, что составляет 33,1% от общего их числа, участвующих в системе ОМС [8]. Такая тенденция, на наш взгляд, объясняется стремлением частников расширить клиентскую базу и получать стабильный, хотя и совсем небольшой доход в рамках государственно-частного партнерства, что в современных экономических реалиях является достаточно важным и в какой-то мере вынужденным стратегическим решением.

Компенсируются платные медицинские услуги за счет трех основных источников:

1. Личных средств граждан.
2. Средств работодателя (когда перечисляются по договору денежные средства в медицинские организации).
3. Приобретения полиса добровольного медицинского страхования (ДМС) и иных средств.

Полис ДМС может приобретаться как работодателем, так и самим гражданином. Преимуществом такой формы страхования является исключение избыточного «навязывания» клиникой медицинских услуг потребителю, так как врач – эксперт страховой компании производит контроль за своевременностью и качеством оказываемой медицинской помощи застрахованному лицу. Также, приобретая полис ДМС своим сотрудникам, работодатель снижает базу налогообложения, что повышает конкурентоспособность предприятия. В Европе ДМС разного типа есть примерно у 80% населения. В Российской Федерации охват рынка ДМС составляет около 21,7%, что, на наш взгляд, объясняется низкой платежеспособностью граждан, предпочитающих разовые платежи за медицинские услуги, небольшим числом работодателей, приобретающих полисы ДМС своим сотрудникам, а также недоверием потребителей к страховым компаниям [9].

В общем объеме оказываемых платных услуг населению России удельный вес медицинских услуг с 2010 по 2016 г. увеличивался, на конец 2016 г. он составил 6,6%, что аналогично показателю за 2015 г. (*рис. 2*) [10].

Это объясняется, по нашему мнению, волатильностью инфляции, которая в 2010 г. составила 7,7%, в 2013 г. – 3,9%, в 2016 – 5,5%. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) оценивает инфляцию в 2017 г. на уровне 2,5%. По данным аналитиков российского медиахолдинга «Росбизнесконсалтинг» (РБК), в 2017 г. рынок платных медицинских услуг продолжил умеренный рост по сравнению с 2016 г. (7,3 и 6,6% соответственно). Однако мы провели расчеты, а именно суммировали все виды экономической деятельности по предварительному классификатору продукции (ОКПД2) по объему оказанных платных услуг населению за 2017 г. и установили, что удельный вес платных медицинских услуг в общем объеме платных услуг населению составил 3,3% [11]. Возможно, данный результат объясняется статистическими различиями в предварительных и окончательных данных Росстата.

Теоретически можно утверждать, что ежегодный рост объема платных медицинских услуг обусловливается их необходимостью в условиях снижения государственных расходов в сфере здравоохранения до 2018 г. включительно, а также инфляционными скачками.

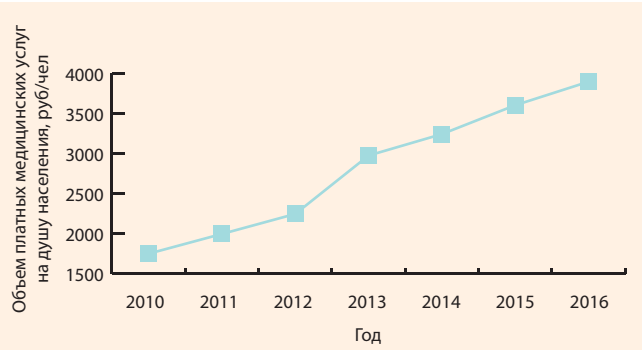
Рассмотрим объем платных медицинских услуг на душу населения (*рис. 3*).

С 2010 по 2016 г. данный показатель вырос с 1 753 до 3 903 руб/чел. Увеличение объема платных услуг и удельного веса можно объяснить ростом установленных тарифов на медицинские услуги, снижением доступности медицинских услуг, предоставляемых Программой госгарантий и повышением ожиданий качественного сервиса в коммерческих клиниках. Рассмотрим влияние этих причин на динамику объема платных услуг в России, используя метод факторного анализа. Рассчитать объем медицинских услуг можно по *формуле*:

$$V = \sum_{n\to\infty}^{i} C_i A_i,$$

где V – объем оказания платных медицинских услуг;
C_i – цена на услугу;
A_i – количество медицинской услуги в натуральном выражении.

Рисунок 3. Объем платных медицинских услуг на душу населения, руб/чел
Figure 3. The scope of paid medical services per capita, rubles/person



Источники: Росстат, РБК, Единая межведомственная информационно-статистическая система

Объем платных услуг в стоимостном выражении можно рассчитать, используя индекс роста потребительских цен на медицинские услуги в исследуемом периоде. На конец 2016 г. индекс составил 107,8%, в 2010 г. индекс составлял 108,4%, т. е. индекс стал меньше на 0,6 по сравнению с 2010 г. Следовательно, с 2010 по 2016 г. рынок платных медицинских услуг фактически не рос за счет повышения цен, а высокие показатели роста обусловливаются в основном увеличением количества платных медицинских услуг. Ростовская область занимает 9-ю позицию среди регионов по количеству оказываемых платных медицинских услуг населению. Это объясняется тем, что за последние пять лет финансирование из областного бюджета увеличилось в абсолютных показателях на 347 млн руб. (в 2012 г. – 619 млн руб., в 2017-м – 965 млн руб.), активно развиваются механизмы государственно-частного партнерства, решаются кадровые вопросы в государственных и муниципальных медицинских организациях и повышается доступность медицинской помощи [12]. Поэтому пациент в Ростовской области в целом не выбирает однозначно лечение в частных клиниках.

К факторам, влияющим на рост показателей рынка платных медицинских услуг в России, относится первоочередность удовлетворения спроса на услуги, так как предложение медицинских услуг зачастую превалирует над спросом, и пациент самостоятельно не всегда может оценить необходимость и целесообразность проведения той или иной медицинской услуги. Также поэтапная оптимизация государственных медицинских организаций, заключающаяся в их сокращении, инициирует обращение пациента к платной медицине. Поэтому данное обстоятельство может ударить по незащищенным слоям населения. Наряду с этим, наблюдается и ежегодное увеличение требований пациентов к сервису медицинского обслуживания, качество которого не всегда удовлетворяет потребителя, обращающегося за медицинской помощью в государственные медицинские организации.

Необходимо признать, что в настоящее время государство может профинансировать далеко не всю медицинскую помощь. Одной из причин является неоднозначная внешняя политика государства, для реализации которой требуются немалые расходы федерального бюджета в области национальной обороны, а также поддержка монопольных компаний. Если рассмотреть проект Федерального бюджета на 2018 г. и на плановый период 2019–2020 гг., то выяснится, что рост расходов на здравоохранение и образование обеспечивается главным образом за счет 2020 г. До этого года по обеим статьям предусматривается значительный спад расходов федерального бюджета. По мнению экспертов института экономики Российской академии наук, «этот бюджет поистине является бюджетом глобального падения. Он не может стать и не станет фактором роста российской экономики, обрекая ее на стагнационное развитие и сильное, весьма опасное, падение доли России в мировом ВВП» [13].

По нашему мнению, одним из вариантов решения проблемы финансирования медицины в современных реалиях при сохранении выбранного курса экономической и социальной политики и отсутствии корректировки государственных расходов является поддержка института государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения, когда бизнес повышает сервис и качество медицинского обслуживания, а государство обеспечивает доступ к медицинским организациям и минимальные дивиденды, если рассматривать вхождение частных клиник в систему ОМС.

В заключение мы предлагаем ряд мер, которые позволят выстроить эффективное взаимодействие участников медицинского рынка.

1. Реализация принципа софинансирования при обращении пациента в коммерческую медицинскую организацию, когда государство возмещает затраты согласно размеру тарифа ОМС, а пациент оплачивает остальную часть, если присутствует превышение цены в прейскуранте медицинской организации над тарифом ОМС. Таким образом, пациент получит необходимый сервис, качество и т.д. и будет понимать, за что он платит.
2. Разграничение перечня безусловно бесплатных и безусловно платных медицинских услуг. Данная процедура может быть осуществлена и разработана как на федеральном уровне, так и на уровне субъекта Федерации.
3. Проведение маркетингового исследования степени удовлетворенности как потребителей платных медицинских услуг, так и производителей. Это позволит скорректировать прейскуранты цен на медицинские услуги, выявить социально уязвимые категории населения для предоставления им определенных льгот и преференций. Данное исследование позволит установить баланс спроса и предложения, лучше понять потребности населения и модернизировать сети медицинских организаций под нужды граждан России.
4. Особое внимание следует уделить организационно-правовому механизму предоставления медицинской помощи, информировать пациентов об их правах и возможностях получения безвозмездной медицинской помощи.
5. Проведение адекватной налоговой политики, снижающей перераспределение денежных средств из регионов в центр, что позволит аккумулировать региональные финансовые средства на социальные проекты.

Разумеется, для каждого региона возможны различные подходы для совершенствования рынка медицинских услуг, но необходимо стремиться искоренять ситуации, когда государство декларирует бесплатную медицинскую помощь, а пациент не может или не хочет ее получать из-за недоступности и недостаточно высокого уровня сервиса и вынужден обращаться за возмездной медицинской помощью [14]. Следует проводить социологические исследования, чтобы понимать, в каких случаях пациенты обращаются к платной медицине по своей воле, а в каких – вынужденно.

1. Минеев А.Н. Исследование рынка платных медицинских услуг и имиджа медицинской организации [Электронный ресурс]. Управление экономическими системами: электронный науч. журн., 2017, 6. Режим доступа: http://uecs.ru/index.php?option=com_flexicontent&view =items&id=4471. [Mineev A.N. Researches of the market of paid medical services and image of the medical organization. Management of Economic Systems: scientific electronic journal – Upravlenie e`konomicheskimi sistemami, 2017, 6. Available at: http://uecs.ru/index.php?option=com_flexicontent&view =items&id=4471] (In Russ).
2. Конституция Российской Федерации [принята всенародным голосованием 12.12.1993]: с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 N 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ. *Собрание законодательства РФ*. 2014; 15: 1691. [The Constitution of the Russian Federation [adopted by popular vote 12.12.1993]: subject to amendments made by the Laws of the Russian Federation on amendments to the Constitution of the Russian Federation from 30.12.2008 N 6-FKZ, from 30.12.2008 N 7-FKZ, from 05.02.2014 N 2-FKZ. Meeting of the legislation of the Russian Federation. *Sobranie zakonodatel`stva RF*. 2014; 15: 1691] (In Russ).
3. Реальные доходы россиян показали снижение четвертый год подряд [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https://www.rbc.ru/economics/25/01/2018/5a69dc3b9a7947621f973468. [The real income of Russians showed a decline for the fourth year in a row [Electronic resource]. Available at: https://www.rbc.ru/economics/25/01/2018/5a69dc3b9a7947621f973468] (In Russ).
4. Доклад о реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год [Электронный ресурс]. Минздрав РФ. 2017. Режим доступа: URL: http://kraszdrav.ruassets/documents/_2016_ 25.08.2017%2013:45.pdf. [Report on the implementation of the Program of state guarantees of free medical care for 2016 [Electronic resource]. The Ministry of health of the Russian Federation. 2017. Available at: URL: http://kraszdrav.ruassets/documents/_2016_ 25.08.2017%2013:45.pdf] (In Russ).
5. Калашникова И.В., Портной В.А. Анализ развития рынка платных медицинских услуг. *Финансовая аналитика: проблемы и решения,* 2014, 20: 9–14. [Kalashnikova I.V., Portnoy V.A. Analysis of the market of paid medical services. Financial Analytics: problems and solutions. *Finansovaya analitika: problemy `i resheniya.* 2014; 20: 9-14.] (In Russ).
6. Пациенты поликлиник чаще всего жалуются в Общероссийский народный фронт на очереди в регистратуре и трудности с получением направлений [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: http://www.mvestnik.ru/newslent/pacienty-poliklinik-chawe-vsego-zhaluyutsya-v-onf-na-ocheredi-i-trudnosti-s-polucheniem-napravlenij/ [Patients of polyclinics most often complain to the all-Russian people's front in line at the reception and difficulties with obtaining directions [Electronic resource]. Available at: URL: http://www.mvestnik.ru/newslent/pacienty-poliklinik-chawe-vsego-zhaluyutsya-v-onf-na-ocheredi-i-trudnosti-s-polucheniem-napravlenij/] (In Russ).
7. Наталья Стадченко: Законодательных барьеров для функционирования в системы ОМС частных организаций не существует [Электронный ресурс]. Официальный сайт Федерального фонда обязательного медицинского страхования. Режим доступа:. URL: http://www.ffoms.ru/news/ffoms/natalya-stadchenko-zakonodatelnykh-barerov-dlya-funktsionirovaniya-v-sistemy-oms-chastnykh-organizats/? CALENDAR_go=reset. [Natalia Stadchenko: there are no Legal barriers to the functioning of private organizations in the CHI system [Electronic resource]. Official website of the Federal compulsory health insurance Fund. Available at: URL: http://www.ffoms.ru/news/ffoms/natalya-stadchenko-zakonodatelnykh-barerov-dlya-funktsionirovaniya-v-sistemy-oms-chastnykh-organizats/?CALENDAR_go=reset.] (In Russ).
8. Астахова Г.Ф., Быковская Т.Ю. О применении Федерального закона «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации» в системе ОМС Ростовской области. Актуальные вопросы реализации майских указов (2012 г.) Президента Российской Федерации: V науч. практ. конф. Ростов н/Д, 2017. [Astakhova G.F., Bykovskaya T.Y. On the application of the Federal law On public-private partnership, municipal-private partnership in the Russian Federation the system of compulsory medical insurance of the Rostov region. Actual problems of implementation of the May decrees (2012) the President of the Russian Federation: V scientific and practical conference. Rostov-on-don, 2017.] (In Russ).
9. Новая картина страхового рынка [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https://bosfera.ru/bo/novaya-kartina-strahovogo-rynka. [A new picture of the insurance market [Electronic resource]. Available at: URL: https://bosfera.ru/bo/novaya-kartina-strahovogo-rynka] (In Russ).
10. Платное обслуживание в России [Электронный ресурс]: статистический сб. М., 2017.. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Режим доступа: URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/plat17.pdf. [Paid services in Russia [Electronic resource]: statistical collection. M., 2017.. Official website of the Federal state statistics service. Available at: URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/plat17.pdf] (In Russ).
11. Объем платных услуг населению (оперативные данные), с 2017 г. [Электронный ресурс]. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Режим доступа: URL: https://fedstat.ru/indicator/57788. [The volume of paid services to the population (operational data), from 2017 [Electronic resource]. Unified inter-Agency information and statistics system (EMISS). Available at: URL: https://fedstat.ru/indicator/57788] (In Russ).
12. Быковская Т.Ю. Эффективное управление здравоохранением в новых экономических условиях: технологии партнерства. Актуальные вопросы реализации Майских указов (2012 г.) Президента Российской Федерации: V науч. практ. конф. Ростов н/Д, 2017. [Bykovskaya T.Yu. The Effective management of health care in the new economic conditions: technology partnerships Actual problems of implementation of the May decrees (2012) the President of the Russian Federation: V scientific and practical conference. Rostov-on-don, 2017] (In Russ).
13. Экспертное заключение института экономики РАН на проект федерального бюджета РФ 2018–2020 гг. [Электронный ресурс]. М., 2017. Режим доступа: URL: www.komitet-bn.km.duma.gov.ru/upload/ site7/_ekonomiki_RAN.doc. [Expert opinion of the Institute of Economics of RAS on the draft Federal budget of the Russian Federation 2018-2020. [Electronic resource]. M., 2017. Available at: URL: www.komitet-bn.km.duma.gov.ru/upload/site7/_ ekonomiki_RAN.doc.] (In Russ).
14. Путин: навязывание платных медицинских услуг – это криминал [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: https://regnum.ru/news/2306838.html. [Putin: imposing paid medical services is a crime [Electronic resource]. Available at: URL: https://regnum.ru/news/2306838.html] (In Russ).

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-236-239

Влияние активного и пассивного курения

ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

О.А. ЧУРСИНА, О.Д. КОНСТАНТИНОВА, С.И. КРАСИКОВ, А.А. ПЕТРОВА, Н.И. КОЛОСОВА
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460018, г. Оренбург, ул. Невельская, д. 24

Информация об авторах:

Чурсина Ольга Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3532) 31-02-01; e-mail: olia.kuzina.1990@mail.ru
Константинова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3532) 31-02-01; e-mail: const55@mail.ru
Красиков Сергей Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой химии и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3532) 77-65-64; e-mail: ks_oren@mail.ru
Петрова Алена Андреевна – ассистент кафедры химии и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3532) 77-65-64; e-mail: alenochkapetrova1994@mail.ru
Колосова Наталья Ивановна – старший преподаватель кафедры биофизики и математики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3532) 77-38-37; e-mail: mBF-12@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение показателей системы «прооксиданты – антиоксиданты» при активном и пассивном курении во время беременности. Материал и методы. На базе городской женской консультации обследованы 39 беременных на сроке гестации 37 недель. Проведено анкетирование, экспресс-тест на выявление котинина в моче, определение уровня малонового диальдегида (МДА), а также активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в крови обследуемых. Пациенты разделены на 3 группы: I – 11 курящих беременных, II – 13 подверженных пассивному курению при беременности, III – контрольная группа из 15 женщин. Результаты. У пациенток I и II групп отмечено значительное повышение уровня МДА в сыворотке крови. Выявлено достоверное снижение активности СОД эритроцитов в I группе и незначительное ее снижение во II. Показатель каталаза/СОД оказался статистически выше при активном курении. Заключение. Активное и пассивное курение при беременности приводит к изменению в про- и антиоксидантной системах.

Ключевые слова: *беременность, активное курение, пассивное курение, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза*

Для цитирования: Чурсина О.А., Константинова О.Д., Красиков С.И., Петрова А.А., Колосова Н.И. Влияние активного и пассивного курения при беременности на выраженность окислительного стресса. *Медицинский совет.* 2018; 21: 236-239. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-236-239.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of active and passive smoking

AT PREGNANCY ON EXPRESSION OF AN OXIDIZING STRESS

Olga A. CHURSINA, Olga D. KONSTANTINOVA, Sergei I. KRASIKOV, Alena A. PETROVA, Natalia I. KOLOSOVA
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Nevelskaya, Orenburg, 460018

Author credentials:

Chursina Olga Andreevna – post-graduate of the Department of Obstetrics and Gynaecology, the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (3532) 31-02-01; e-mail: olia.kuzina.1990@mail.ru
Konstantinova Olga Dmitrievna – Dr.of Sci.(Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology, the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (3532) 31-02-01; e-mail: const55@mail.ru
Krasikov Sergei Ivanovich – Dr.of Sci.(Med.), Professor, Head of the Department of Chemistry and Pharmaceutical Chemistry, the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (3532) 77-65-64; e-mail: ks_oren@mail.ru
Petrova Alena Andreevna – Assistant Professor of the Department of Chemistry and Pharmaceutical Chemistry, the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (3532) 77-65-64; e-mail: alenochkapetrova1994@mail.ru
Kolosova Natalia Ivanovna – Senior Lector of the Department of Biophisics and Mathematics, the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (3532) 77-38-37; e-mail: mBF-12@yandex.ru

ABSTRACT

Objective: definition of indicators of system prooksidanty-antioxidants at active and passive smoking during pregnancy. Material and methods. On the basis of city clinic for women 39 pregnant women on the term of a gestation of 37 weeks are examined. Questioning, rapid test for identification of a kotinin in urine, determination of level of a malon dialdehyde (MDA) and also activities superoxide dismutases (SOD) and catalases is carried out to bloods of surveyed. Patients are divided into 3 groups: I-of 11 smoking pregnant women subject to II-13 to passive smoking at pregnancy, III-control group of 15 women. Results. At patients of I and II groups substantial increase of level MDA in blood serum is noted. Reliable decrease of the activity of SOD of erythrocytes in the I group and insignificant decrease of the activity in II is taped. The indicator of catalase/SOD was statistically higher at active smoking. Conclusion. Active and passive smoking at pregnancy leads to change in prooxidatic and antioxidatic systems.

Keywords: *pregnancy, active smoking, passive smoking, malon dialdehyde, superoxide dismutase, catalase*

For citing: Chursina O.A., Konstantinova O.D., S.I. Krasikov, Petrova A.A., Kolosova N.I. Influence of active and passive smoking at pregnancy on expression of an oxidizing stress. *Meditsinskiy Sovet* 2018; 21: 236-239. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-236-239.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время накоплено значительно данных о про- и антиоксидантах в живых системах. При нормальных условиях жизнедеятельности и функционировании во всех живых системах существует физиологическое равновесие между ними, являющееся важным механизмом обеспечения окислительного гомеостаза. Повреждение структур живой системы сопровождается нарушением равновесия в сторону развития окислительного стресса, основу которого составляет перекисное окисление липидов (ПОЛ) [1, 2].

Во время беременности в организме матери происходят значительные физиологические преобразования ввиду изменения энергетических потребностей, формируется фетоплацентарная система. Увеличение уровня свободных радикалов в крови матери наблюдается даже при физиологическом течении беременности, а скорость ПОЛ повышается в 3 раза [3–5].

Для оценки интенсивности процессов липопероксидации часто используют количественное определение малонового диальдегида (МДА). Данный прооксидант образуется при окислительной деструкции липидов и входит в состав вторичных продуктов ПОЛ [2, 6].

Одновременно с активацией прооксидантной системы при беременности повышается и антиоксидантная емкость, что позволяет поддерживать физиологический оптимум на протяжении всего периода гестации [3, 7].

В антиоксидантной системе (АОС) различают ферментативные и неферментативные составляющие. Яркие представители среди ферментов – супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. СОД катализирует реакцию восстановления супероксида до пероксида водорода и молекулярного кислорода, является первичным звеном антиоксидантной защиты от процессов липопероксидации. Важная роль в регуляции процессов ПОЛ на стадии инициирования отводится каталазе – одна молекула этого фермента за секунду может восстановить до 44000 молекул пероксида водорода [2–4, 8–10].

Уровень показателей ферментативного звена АОС изменяется по триместрам. Так, во втором триместре беременности наблюдается повышение содержания в сыворотке крови СОД и снижение каталазы. В третьем триместре, напротив, активность СОД снижается на фоне достоверного возрастания каталазы [4].

При патологическом течении беременности равновесие между процессами ПОЛ и АОС нарушается. Данный факт отмечен при описании патогенеза преэклампсии, угрожающего аборта, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов [3, 4, 8, 11, 12].

Негативное влияние факторов окружающей среды, в том числе и табачный дым, способствует активации свободнорадикальных процессов и АОС [2, 13, 14].

Особый научный интерес для нас представляет изучение состояния системы «прооксиданты –антиоксиданты» у беременных женщин с табачной зависимостью и при пассивном курении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели про- и антиоксидантной систем при активном и пассивном курении во время беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данную статью включены результаты исследования 39 женщин со сроком гестации 37 недель, состоящие на учете по беременности в 2017 г. на базе женской консультации «Оренбургская областная клиническая больница №2».

Все беременные разделены на 3 группы. В I группу вошли 11 (28,2%) беременных с никотиновой зависимостью, сохранившие вредную привычку и при беременности. II группу составили 13 (33,3%) представительниц, отрицающих факт употребления табака, но подверженных воздействию вторичного табачного дыма из окружающей среды на протяжении всего срока гестации. III группа сформирована как контрольная – в нее включены 15 (38,5%) женщин с отсутствием указаний на активное и пассивное курение.

Отбор пациенток и распределение их по группам проводились в несколько этапов. До включения в исследование от всех женщин получено добровольное письменное информированное согласие.

Первым этапом стало анкетирование, позволившее выяснить отношение к курению самих беременных и

членов их семьи. У курящих проанализированы стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в день при беременности. Оценена возможность воздействия вторичного табачного дыма извне на организм будущей матери и плод.

Вторым этапом проводился экспресс-тест на выявление никотина в моче. Метод предназначен для быстрого и качественного выявления метаболита никотина-котинина *in vitro* путем иммунохроматографического анализа. Для этого использовались тест-полоски «ИммуноХром-КОТИНИН-Экспресс» (производитель ООО МЕД-ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА, Россия, Москва; регистрационное удостоверение ФС по надзору в сфере ЗО и СР № ФСР 2009/05840 от 29.09.2009 ТУ 9398-006-83129375-2009). Чувствительность определения соответствует 200 нг/мл котинина, достоверность метода 99,9%.

Далее для оценки процессов липопероксидации всем пациенткам определен уровень МДА в сыворотке крови по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методике H. Ohkawa (1979). Состояние ферментативного звена АОС крови оценено по изменению активности СОД и каталазы эритроцитов. Также оценивалось соотношение каталазы/СОД для выявления возможного дисбаланса в данной системе [15–17].

Критерии исключения из исследования:

- выраженные акушерские осложнения настоящей беременности;
- многоплодная беременность;
- экстракорпоральное оплодотворение;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- наличие анамнестических данных либо клинических проявлений злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами;
- врожденная и наследственная патология плода.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью стандартного пакета программ статистической обработки Excel MS Office XP и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде средней величины и стандартной ошибки (M ± m). Количественные различия между изучаемыми группами оценены по непараметрическому критерию Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст обследуемых составил 26,8 ± 3,7 (18–37) лет.

В I группе преобладали женщины старшей возрастной группы, стаж курения которых у подавляющего большинства составил 3–5 лет. При анкетировании все отметили уменьшение количества выкуриваемых в день сигарет при беременности до 10. Все представительницы группы указали на курящих среди членов семьи. Это говорит о дополнительном воздействии никотина на организм будущей мамы и ее плод.

При оценке результатов анкет пассивных курильщиц выяснено, что все 13 имеют курящих среди членов семьи, и только у 6 из них они прекратили курить в их присутствии, когда узнали о беременности женщин. Также обследуемые указали, что нередко вдыхают дым сигарет в общественных местах.

При проведении экспресс-теста на выявление котинина в моче у всех обследуемых I и II групп получен положительный результат. Важно отметить, что 3 проанкетированных до выполнения теста отнесены в контрольную группу, однако получение положительного анализа на котинин заставило задуматься о достоверности данного разделения. С этими женщинами проведена дополнительная беседа на тему курения, вторичного табачного дыма и возможных местах его вдыхания. По итогам выяснено, что влиянию дыма сигарет они все-таки подвержены, но изначально посчитали его незначительным, потому и некорректно ответили на некоторые вопросы.

Уровень МДА и активность представителей ферментативного звена АОС представлены в *таблице*.

Результаты исследования продемонстрировали достоверное повышение уровня МДА в 1,3 раза в I и в 1,4 раза во II группах исследования, что свидетельствует о мощности процессов липопероксидации у беременных женщин при активном ($p = 0{,}008794$) и пассивном ($p = 0{,}000282$) курении.

Выраженная активация ПОЛ сопровождалась снижением активности СОД эритроцитов на 12,03 усл. ед/г Hb в I группе исследования ($p = 0{,}042433$). Во II группе активность СОД практически не отличалась от контрольной.

Отмечено незначительное увеличение активности каталазы эритроцитов в первых двух группах.

Показатель каталаза/СОД в I группе оказался статистически выше ($p = 0{,}047022$). Данный факт указывает на возможный дисбаланс в АОС у данного контингента пациенток. Повышение показателя каталаза/СОД II группы по сравнению с контрольной оказалось незначительным.

Таблица. Уровень МДА, активность каталазы и СОД
Table. MDA level, catalase activity and SOD

Показатель/ группа исследования	МДА (мкмоль/л, M ± m)	Каталаза (усл. ед./г Hb, M ± m)	СОД (усл. ед./г Hb, M ± m)	Каталаза/СОД
I группа (n = 11)	2,25 ± 0,19**	68,86 ± 4,71	117,64 ± 7,65*	0,57 ± 0,03*
II группа (n = 13)	2,39 ± 0,14***	65,94 ± 2,92	125,59 ± 1,56	0,52 ± 0,02
III группа (n = 15)	1,75 ± 0,06	63,81 ± 1,80	129,67 ± 3,19	0,49 ± 0,02

Различие достоверно при сравнении показателей с таковыми в контрольной группе: * $p<0{,}05$, ** $p<0{,}01$, *** $p<0{,}001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При курении во время беременности возникают изменения в системе «прооксиданты – антиоксиданты».

Повышенный уровень МДА как при активном, так и при пассивном курении свидетельствует об активности процессов ПОЛ, что, в свою очередь, приводит к развитию окислительного стресса в организме, который и без того имеет место при беременности.

При этом отмечен дисбаланс в ферментативном звене АОС каталаза/СОД у пациенток, подвергавшихся пассивному курению, и еще в большей степени – у «активных» курильщиц.

Неконтролируемое усиление процессов ПОЛ, ослабление и дисбаланс в АОС могут стать важными звеньями в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений.

Современные методы исследования прочих показателей прооксидантной системы и неферментативного звена антиоксидантной защиты позволят изучить другие механизмы влияния курения на организм матери и плода.

Устранение окислительного стресса путем исключения активного и пассивного курения при беременности однозначно позволит улучшить акушерские и перинатальные исходы.

DISSERTANT

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кондратова Л.А., Золотавина М.Л. Проблема оценки влияния окислительного стресса на биомолекулы клетки. *Евразийский союз ученых*. 2015; 12(21): 26-29. [Kondratova L.A., Zolotavina M.L. The problem of assessing the effect of oxidative stress on cell biomolecules. *Evraziysky Soyuz Uchenykh*. 2015; 12 (21): 26-29.] (In Russ).
2. Нагорная Н.В., Четверик Н.А. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. *Здоровье ребенка*. 2010; 2: 140-145. [Nagornaya N.V., Chetverik N.A. Oxidative stress: effects on the human body, assessment methods. *Zdorovie Rebenka*. 2010; 2: 140-145.] (In Russ).
3. Золотухин П.В. Окислительный стресс и беременность. *Валеология*. 2010; 2: 16-21. [Zolotukhin P.V. Oxidative stress and pregnancy. *Valeologia*. 2010; 2: 16-21.] (In Russ).
4. Гончарова А.С., Александрова А.А., Золотухин П.В., Самсонов А.Е., Келлер О.В., Трофименко О.В. и др. Исследование окислительного статуса женщин при физиологически протекающей беременности на разных этапах гестации. *Валеология*. 2010; 4: 19-24. [Goncharova A.S., Aleksandrova A.A., Zolotukhin P.V., Samsonov A.E., Keller O.V., Trofimenko O.V., et al. The study of the oxidative status of women during physiological pregnancy at different stages of gestation. *Valeologia*. 2010; 4: 19-24.] (In Russ).
5. Lash G.E., Quenby S., Burton G.J., Nakashima A., Kamat B.R., Ray J. et al. Gestational Diseases e A Workshop Report. *Placenta, 29, Supplement A. Trophoblast Research*. 2008; 22: 92–94.
6. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиенко Н.Н. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015; 55: 78-81. [Ishutin N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N. Malonic dialdehyde and tumor necrosis factor alpha in cytomegalovirus infection during pregnancy. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*. 2015; 55: 78-81] (In Russ).
7. Vanderlelie J., Gude N., Perkins A.V. Antioxidant Gene Expression in Preeclamptic Placentae: A Preliminary Investigation. *Placenta*, 2008; 29: 519–522.
8. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г., Арутюнян А.В. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции. *Журналъ акушерства и женских болезней*. 2010; 5: 56-62. [Prokopenko V.M., Pavlova N.G., Arutyunyan A.V. Prooxidant and antioxidant systems in the mitochondria of the placenta during its dysfunction. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney*. 2010; 5: 56-62. (In Russ).
9. Семенова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014; 2 (96): 120-125.[Semenova N.V. Oxidative stress and menopause (literature review). *Byulleten VSNTS SO RAMN*. 2014; 2 (96): 120-125.] (In Russ).
10. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с. [Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: Slovo, 2006. 556 p.] (In Russ).
11. Пешев С.П., Чудайкин А.Н., Пешев Л.П.,Фомина О.А., Пешева О.Н. Биохимические индикаторы эндотоксикоза. *Вестник РУДН, серия медицина*. 2010; 3: 88-93. [Peshev S.P., Chudaykin A.N., Peshev L.P., Fomina O.A., Pesheva O.N. Biochemical indicators of endotoxemia. *Byulleten RUDN*, *Seria Meditsini*. 2010; 3: 88-93.] (In Russ).
12. Киселева Н.И. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса при физиологической и осложненной гестозом беременности. *Медицинский журнал*. 2007; 1: 51-52 [Kiseleva N.I. Indicators of oxidative and antioxidant status in the physiological and gestosis-complicated pregnancy. *Meditsinsky Zhurnal*. 2007; 1: 51-52.] (In Russ).
13. Макарова Е.В., Вахламов В.А., Варварина Г.Н., Шония М.Л., Меньков Н.В., Соловьева Т.И. и др. Особенности корреляционных связей между параметрами функции внешнего дыхания и состоянием системы антиоксиданты/оксиданты у молодых курильщиков. *Медицинский альманах*. 2015; 2(37): 145-148. [Makarova E.V., Vakhlamov V.A., Varvarina G.N., Shonia M.L., Menkov N.V., Solovyeva T.I., et al. Features of the correlation relationship between the respiratory function parameters and the antioxidant / oxidant system state in young smokers. *Meditsinsky Almanakh*. 2015; 2 (37): 145-148.] (In Russ).
14. Макарова Е.В., Вахламов В.А., Шония М.Л., Меньков Н.В., Соловьева Т.И., Архипова Е.В. и др. Возможности современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах молодых начинающих курильщиков. *Клиническая медицина*. 2015; 3(7): 77-83. [Makarova E.V., Vakhlamov V.A., Shoniya M.L., Menkov N.V., Solovyova T.I., Arkhipova E.V., et al. Possibilities of modern methods for studying oxidative stress and immune profile in identifying predictors of the development of a chronic inflammatory process in the bronchi of young novice smokers. *Klinicheskaya Meditsina*. 2015; 3 (7): 77-83.] (In Russ).
15. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Journal of Analitical Biochemistry*. 1979 Jun; 95(2): 351-8.
16. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999; 3: 56–58. [Sirota T.V. A new approach to the study of the adrenaline autooxidation process and its use to measure the superoxide dismutase activity. *Voprosy Meditsinskoy Khimii*. 1999; 3: 56–58] (In Russ).
17. Zuck H. In Methods of enzymatic analysis Ed by Bergmeger H. Pergamon Press, 1963: 885-894.

медицинский совет
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro



• АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
• НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
• ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Реклама

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.