



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | №4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Я
И
П
А
Р
Е
Т



метопролола сукцинат



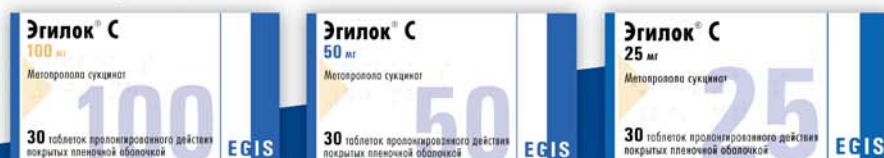
- Для плановой терапии больных с ИБС и АГ¹
- Включен в современные рекомендации по лечению ХСН²

Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгилорк® С

Регистрационное удостоверение ЛП-001351. Торговое название препарата: Эгилорк® С. Международное непатентованное название: метопролол. Лекарственная форма: Таблетки, 25, 50 и 100 мг по 30 в упаковке.

Фармакотерапевтическая группа: Бета-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, стенокардия, стабильная ХСН с наличием клинических проявлений (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) и нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению ХСН); снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда; нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах; функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; профилактика приступов мигрени. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Эгилорк® С применяется для ежедневного приема один раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. АГ: 50-100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Стенокардия: 100-200 мг один раз в сутки. Стабильная ХСН, II ФК. Рекомендуемая начальная доза препарата первые 2 нед. – 25 мг один раз в сутки. После 2 нед. терапия доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки и далее удваиваться каждые 2 нед. Стабильная ХСН, III-IV ФК. Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед. – 12,5 мг (1/2 табл. по 25 мг) один раз в сутки. Через 1-2 нед. доза может быть увеличена до 25 мг один раз в сутки. Затем, через 2 нед. доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 нед. до достижения максимальной дозы 200 мг препарата Эгилорк® С один раз в сутки. Нарушения ритма сердца: 100-200 мг один раз в сутки. Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда. Целевая доза – 100-200 мг/сут. в один (или два) приема. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией: 100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Профилактика приступов мигрени: 100-200 мг один раз в сутки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата или другим бета-адреноблокаторам; АВ блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, пациенты, получающие длительную или курсовую терапию инотропными средствами и ЛС, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синоусная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин), синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.), феохромоцитома без одновременного приема альфа-адреноблокаторов; подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 уд./мин, интервал PQ более 0,24 с, САД менее 100 мм рт. ст.; одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением МАО-В ингибиторов); внутривенное введение БКК типа верапамил; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Особые указания:** Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в БКК типа верапамил. Пациентам с обструктивной болезнью легких не рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других гипотензивных средств или их неэффективности можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета-2-адреномиметика. В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Эгилорк® С. **Взаимодействие:** Следует избегать совместного применения препарата Эгилорк® С со следующими ЛС: Производные барбитуровой кислоты. Пропафенон. Верапамил. Комбинация препарата Эгилорк® С со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы: Амлодипин, НПВС: Дифенгидрамин. Этинерг. Фенилпропаноламин. Хинидин. Клонидин. Рифампицин. **Побочные действия:** Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Со стороны ЦСС: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, сердцебиение; периферические отеки, боли в области сердца, временное усиление симптомов сердечной недостаточности, IV блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда; другие нарушения сердечной проводимости; аритмии; очень редко – гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Со стороны ЦНС: очень часто – повышенная утомляемость; часто – головокружение, головная боль; нечасто – парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко – повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; очень редко – амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Со стороны ЖКТ: часто – тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто – рвота; редко – сухость слизистой оболочки полости рта. Со стороны печени: редко – нарушения функции печени; очень редко – гепатит. Со стороны кожных покровов: нечасто – сыпь (в виде крапивницы), повышенное потоотделение; редко – выпадение волос; очень редко – фотосенсибилизация, обострение течения псориаза. Со стороны органов дыхания: часто – одышка при физическом усилии; нечасто – бронхоспазм; редко – ринит. Со стороны органов чувств: редко – нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко – звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко – артралгия. Со стороны обмена веществ: нечасто – увеличение массы тела. Со стороны крови: очень редко – тромбоцитопения. **Передозировка:** Симптомы: при передозировке метопролола наиболее серьезными являются симптомы со стороны ЦСС, со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, АВ блокада I-III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен эзофагальный спазм, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкальциемия; нарушения функции почек; транзиторный миастенический синдром; сопутствующий прием алкоголя, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости – промывание желудка. Симптоматическое лечение. **Код АТХ:** C07AB02. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Краткая инструкция по медицинскому применению препарат Эгилорк С
2. ISSN 1728-4651. Журнал Сердечная Недостаточность. Том 11, № 1 (57), 2010 г.



РН: ЛП-001351

ЗАО «Фармацевтический завод «ЕГИС» (Венгрия). Представительство в России. 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



КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцецин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания.

Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью. Возможно назначение препарата *Кальцецин* при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Применение при нарушениях функции почек. Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии.

Применение у детей. Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

Передозировка. *Симптомы:* запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе.

Лекарственное взаимодействие. Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцецин* не предоставлены.

Условия отпуска из аптек. Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Условия и сроки хранения. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года. РУ П N015890/01 от 30.06.09

Кальцецин: РУ МЗ России П N015890/01 16.10.2009

Кальцецин Адванс: РУ МЗ России П N015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин Адванс



150 Years
Science For A Better Life®
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни

Реклама



медицинский
совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

НОВИНКА

Превосходя стандарты*

Без кодирования

multi pulse

Горячая линия:
8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №4 (2016) ТЕРАПИЯ

РЕКЛАМА

*Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO15197:2003, предъявляемые к точности.

Контур Плюс (Contour Plus)

Точность системы мониторинга гликемии Contour Plus (Контур Плюс) помогает принимать более правильные решения

Инновации облегчают самостоятельное тестирование

- **Мультиимпульсная технология** повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови¹
- **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения
- **Возможность выбора режима работы (основного или расширенного)** удовлетворяет потребности каждого пациента в области измерения уровня гликемии

Точность, сравнимая с лабораторной^{2,3}

Технология «Без кодирования» предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода

Программное обеспечение ГлюкоКонтро⁴ предоставляет возможность современного подхода к ведению дневника самоконтроля

¹ Мультиимпульсная технология – разработанная компанией БАЙЕР технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

² Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Caswell M. et al. Diabetes Technol Ther 2015;3:1-7.

³ Does Technology allow for more? Analytical Evaluation of the CONTOUR® PLUS Glucose Meter. K. Slowinska-Solnica et al. Poster Abstracts, IFCC WorldLab, Istanbul, 22-26 June 2014.

⁴ Программное обеспечение ГлюкоКонтро не входит в комплект.

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г.
№ РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.



Contour plus
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РЕКЛАМА



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

В медицине главным лекарством
является сам врач



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

» ЧТО ТАКОЕ СДС¹⁻³

Синдром диабетической стопы (СДС) – патологическое состояние стоп при сахарном диабете (СД), которое сопровождается формированием острых и хронических язв с присоединением инфекции, поражениями опорно-двигательного аппарата («молотко-образные», «когтевидные» пальцы и др.).

» СИМПТОМЫ⁴⁻⁶

СДС проявляется сильным снижением чувствительности кожи стоп вплоть до ее полной потери, онемением, жжением и болью. При этом значительно возрастает риск травм и увеличивается длительность их заживления. Повреждение сосудов способствует появлению ранок или язв и ухудшению кровообращения, что может привести к развитию гангрены и необходимости ампутации

» ПРИЧИНЫ⁷⁻⁹

В основе поражения нижних конечностей при СДС лежит повреждение сосудов (ангиопатия) и нервов (невропатия), обусловленное постоянно высоким уровнем глюкозы в крови, или гипергликемией. В результате нарушается снабжение тканей питательными веществами и кислородом, замед-



» ЛЕЧЕНИЕ^{3, 7, 10}

Наличие СДС устанавливает врач, руководствуясь результатами осмотра и исследования чувствительности кожи стоп с помощью специального инструмента – нейлонового монофиламента. Лечение выбирают в зависимости от наличия и выраженности язв на них. Например, при поверхностных поражениях проводят очистку и хирургическую обработку раны, в случаях инфицирования обычно назначают антибиотики.



Особое место в лекарственной терапии СДС занимают препараты, содержащие оптимальные терапевтические дозировки нейротропных витаминов группы В. **Тиамин** (витамин В₁) участвует в регенерации поврежденных нервных волокон и способствует их миелинизации, улучшает обменные процессы и проведение

импульсов. **Пиридоксин** (витамин В₆) поддерживает синтез нейромедиаторов, оказывает антиоксидантное действие. **Цианокобаламин** (витамин В₁₂) обеспечивает нормальный синтез миелина и защищает нервные волокна от разрушения, блокирует образование медиаторов воспаления и боли.

» РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ^{3, 7, 10}

- Регулярно измеряйте уровень глюкозы в крови с помощью портативного глюкометра
- Ежедневно ополаскивайте ноги теплой водой с мягким мылом и осматривайте кожу на предмет повреждений
- Обрабатывайте ногти педикюрной пилочкой, аккуратно удаляйте острые края, никогда не срезайте кутикулу
- Используйте для ухода за ороговевшей кожей стоп пемзу
- Ходите в удобной, мягкой, подобранной строго по размеру обуви на невысоких (4–5 см) устойчивых каблуках или в закрытых тапочках
- Выбирайте носки из хлопка со свободной резинкой точно по размеру
- Согревайте ноги с помощью шерстяных носков (плед), откажитесь от грелок и горячих ножных ванн
- Обеззараживайте ранки на стопе с помощью средств на основе мирамистина, фурацилина или хлоргексидина, не используйте йод, зеленку, марганцовку

» ПРОВЕРЬТЕ СЕБЯ³

1. При сахарном диабете происходит нарушение:

- регуляции уровня глюкозы в крови
- мышечных сокращений
- работы экзокринных желез

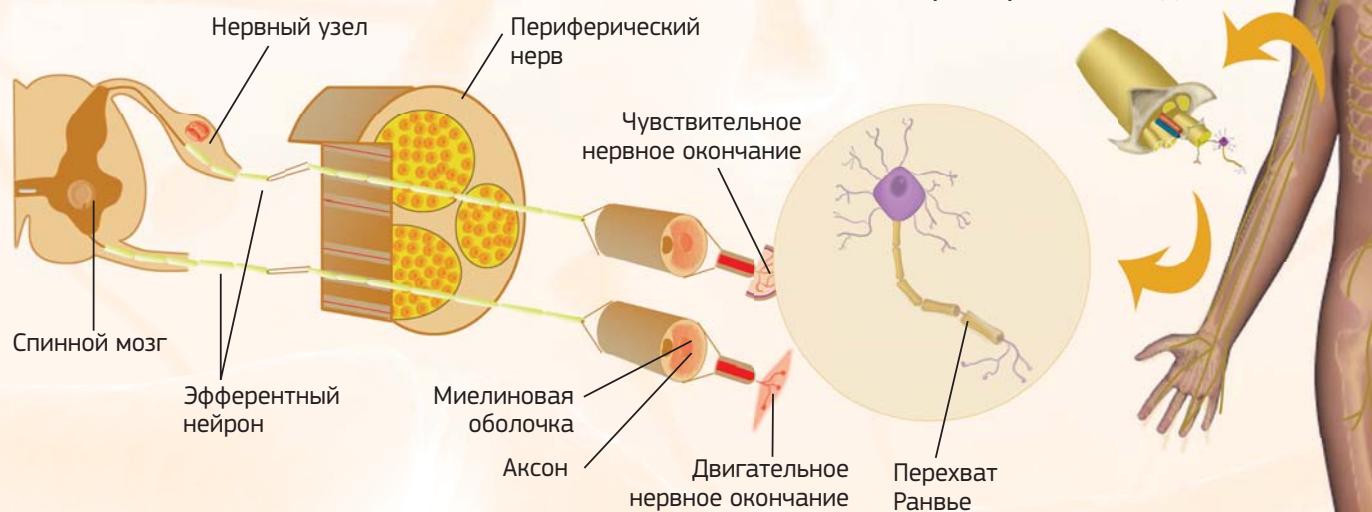
2. Что может привести к диабетической полиневропатии?

- сахарный диабет 1-го и 2-го типов
- СПИД
- эпилепсия

3. Проявлениями синдрома диабетической стопы могут стать:

- нарушения чувствительности кожи стоп
- поражения кожи (язвы)
- оба ответа верны

Строение нервного волокна



При СД могут повреждаться нервы и развиваться ДПН

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 20, № 60
пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В С НАПРАВЛЕННЫМ НЕЙРОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ¹



способ применения

по 1 таблетке 1–3 раза в сутки*

ПРИМЕНЯЕТСЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ*:

- полинейропатия различной этиологии
- межреберная невралгия
- невралгия тройничного нерва
- поясничный синдром
- шейный синдром
- плечелопаточный синдром
- люмбоишалгия
- корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

* Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

Список использованной литературы: 1. Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология, № 5 – 2012. 2. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и B12-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // Фарматека, № 20 – 2011.

MMV-0107-RU-667

Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

Производитель: «Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ», Австрия



Реклама

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ (СДС) И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

КЛАССИФИКАЦИЯ СДС ПО ФОРМЕ

- Нейропатическая (при диабетической полинейропатии)
- Нейроишемическая (при диабетической ангиопатии)
- Остеоартропатическая (с поражением костей и суставов)

КЛАССИФИКАЦИЯ СДС ПО НАЛИЧИЮ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Хроническая критическая ишемия конечности
- Язва, локализация, степень по Вагнеру (1–5)
- Синдром Менкеберга
- Патологический перелом
- Деформация стопы

ГРУППЫ РИСКА

- I Чувствительность сохранена во всех точках, пульсация на артериях стопы хорошая
Обследуются ежегодно
- II Чувствительность снижена, отсутствует дистальный пульс, имеются деформации
Обследуются раз в полгода
- III В анамнезе – язвы и/или ампутации на стопе, значительная невропатия
Обследуются раз в 3 месяца

ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Базовые мероприятия (обязательны для всех больных)

- ▶ Профилактика полинейропатии: контроль гликемии, давления, гиперлипидемии
- ▶ Подиатрический уход за стопой
- ▶ Обучение больных и их родных в школе «Диабетическая стопа»
- ▶ Разгрузка стопы

Дополнительные мероприятия (применяются по показаниям)

- ▶ Антимикробная терапия (антибиотики широкого спектра действия, подобранные по результатам взятого материала из язв в индивидуальных дозировках)
- ▶ Лечение болевого синдрома (анальгетики, НПВП)
- ▶ Лечение полинейропатии (витамины группы В, тиоктовая кислота)
- ▶ Лечебная разгрузка и иммобилизация стопы
- ▶ Лечение ангиопатии (улучшение кровотока)
- ▶ Местное лечение язв и ран (местные антисептические и антибактериальные препараты, ЛС, улучшающие регенерацию)



№4 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ. 4

■ КАРДИОЛОГИЯ

Н.М. САВИНА, Б.А. СИДОРЕНКО

Влияние статинов на содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Какой препарат выбрать? 10

Н.В. РОМАНОВА, И.В. ЖИРОВ

Место метопролола тартрата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 16

Н.А. ЦАРЕВА, С.Н. АВДЕЕВ

Риоцигуат – новый препарат для лечения легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии 20

О.Д. ОСТРОУМОВА, Е.И. ПЕРВИЧКО, Н.Ю. ГАЛЕЕВА

Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину II и антагонистов кальция на когнитивные функции. . 28

■ НЕВРОЛОГИЯ

И.В. ДАМУЛИН

Поражение затылочных отделов головного мозга: некоторые клинические, патогенетические и терапевтические особенности. 36

Н.В. ПИЗОВА

Место хондропротекторов в терапии остеоартроза позвоночных суставов 42

Л.Т. АХМЕДЖАНОВА

Полиневропатия: как поставить диагноз? 48

■ БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.А. КРИВОПАЛОВ, И.В. ФАНТА

Острый средний отит: эпидемиология, классификация, этиология и лечение 53

Б.С. БЕЛОВ

Диагностика и рациональная антибактериальная терапия А-стрептококковых инфекций глотки как основа первичной профилактики острой ревматической лихорадки. 56

М.Л. ДЕРБЕНЕВА, А.Л. ГУСЕВА

Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля. 64

Н.Б. ЛАЗАРЕВА, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Л.Р. ПАНТЕЛЕЕВА

ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии 68

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ

Клиническое применение H₁-антигистаминных препаратов 74

А.В. ЛЕПЕХИН, Е.Н. ИЛЬИНСКИХ, Л.В. ЛУКАШОВА, Е. В. ЗАМЯТИНА, Е.В. ПОРТНЯГИНА, Н.С. БУЖАК, Н.Н. ПУЧКОВА

Новые подходы к экстренной профилактике и лечению вирусных инфекций на примере клещевого энцефалита и гриппа 82

■ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Е.В. ЯНИ, К.Е. СЕЛИВЕРСТОВА

Вопросы терапии дистрофических изменений переднего отдела глаза 88

■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Н.А. ПЕТУНИНА, М.Э. ТЕЛЬНОВА

Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа 92

А.С. ПОГОРЕЛОВА

Гипогликемия как фактор внезапной смерти 96

Л.А. РУЯТКИНА, Д.С. РУЯТКИН, А.К. ОВСЯННИКОВА

Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме 100

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Э.П. ЯКОВЕНКО, Н.А. АГАФОНОВА, А.Н. ИВАНОВ, А.В. ЯКОВЕНКО

Эффективность препарата Спарекс в коррекции моторных нарушений кишечника 110

Д.И. ТРУХАН

Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. 116

■ ГИНЕКОЛОГИЯ

О.А. ПУСТОТИНА

Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина. 123

О.А. ПУСТОТИНА, А.Э. АХМЕДОВА

Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе 130

■ ПРАКТИКА

С.В. КАКОРИН, И.В. ИСАЕВА, Н.Ю. ВОЕВОДИНА, Х.Л. МИНДЖИЯ, Т.Г. ВОРОБЬЕВА, А.В. СТОГОВ

Клинический случай нарушений сердечного ритма и амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у больного ишемической болезнью сердца 137



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

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

Гарашенко 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

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного 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., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

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

Кляев И.В., член-корр. 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 Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ 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, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. 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

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

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий 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

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор

Директор по развитию ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: Екатерина Кордубан

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, rodipska@remedium.ru

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

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 , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 31 марта 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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 РМАПО, 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. Рисунок, 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.



Уважаемые коллеги!

Апрельский номер журнала «Медицинский совет» носит название «Терапия» и традиционно приурочен к Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство».

Конгресс «Человек и лекарство» проводится ежегодно уже на протяжении 23 лет. За это время он стал самым известным и посещаемым мероприятием российской медицины. Но, как известно, без инноваций нет развития, а отсутствие развития грозит застоем и отставанием. Поэтому организаторы пошли на смелый шаг, сменив не только площадку проведения конгресса, но и наполнив его новыми возможностями и содержанием.

Так, современные интернет-технологии предоставят участникам мероприятия возможность пообщаться с коллегами из разных городов и стран. Предполагается проведение открытых обсуждений лекарственных средств с учетом их преимуществ и недостатков, с акцентом на сравнительных характеристиках.

Главная цель конгресса – донести до врачей новые данные, новые рекомендации, а также мнения по спорным вопросам, которыми сейчас озабочена медицинская общественность и медицинская наука не только в России, но и в мире.

Редакция журнала «Медицинский совет» полностью поддерживает это стремление и со своей стороны предлагает специалистам познакомиться с современными взглядами на лечение важнейших сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний, узнать об актуальных проблемах и предлагаемых путях решений в области респираторной медицины, гастроэнтерологии, эндокринологии, офтальмологии.

Без сомнения, номер журнала «Медицинский совет. Терапия» будет интересен и полезен не только терапевтам и семейным врачам, но и кардиологам, ревматологам, урологам, гинекологам и врачам других специальностей.

Ирина Александровна Филиппова,
редактор

БОЛЕЕ «ПОЖИЛЫЕ» КЛЕТКИ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ЛУЧШЕ ВЫРАБАТЫВАЮТ ИНСУЛИН

Ученые из медицинской школы Адасса при Еврейском университете при участии американских и канадских исследователей сделали неожиданное открытие: процессы клеточного старения в тканях поджелудочной железы не только не ухудшают, но и, наоборот, улучшают качество их работы – клетки, теряя способность к делению и регенерации, увеличивают выработку инсулина.

О том, что клеточное старение – важный и необходимый здоровому организму механизм, медицине известно давно. Этот механизм обеспечивает отбраковку поврежденных клеток, не давая им делиться и порождать злокачественные опухоли. Старение организма и старение клеток – вещи разные и не обязательно связанные между собой. В некоторых тканях (например, мышечных) клеточного старения нет вообще, но это не означает, что эти ткани с возрастом не начинают работать хуже.

В тканях поджелудочной железы процессы клеточного старения приводят к уменьшению числа бета-клеток, вырабатывающих инсулин, – именно этим объясняется, например, развитие сахарного диабета. Однако, как выяснили исследователи из Еврейского университета, сокращение количества бета-клеток при здоровом старении компенсируется улучшением их работы.

Связано это с геном p16, ответственным за запуск т. н. программы клеточного старения. Активация этого гена у молодых подопытных животных со смоделированным сахарным диабетом привела к улучшению их состояния за счет увеличения секреции инсулина. Те же самые результаты были получены и на человеческих клеточных культурах.

Это открытие может иметь важное применение в медицине. При лечении рака уже используются препараты, усиливающие клеточное старение, – возможно, аналогичные препараты можно использовать еще и в лечении сахарного диабета.



IX ФОРУМ «ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА»: НАЗРЕЛА НЕОБХОДИМОСТЬ СОЗДАНИЯ ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПО БОРЬБЕ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Центральной темой прошедшего в Москве ежегодного Форума «Движение против рака» стала разработка единой Национальной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями.

По мнению главного внештатного онколога Минздрава России, директора ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России академика РАН Михаила Давыдова, в настоящее время в российском здравоохранении существуют системные проблемы, решить которые можно, только опираясь на долгосрочную государственную программу. Главная из проблем – недофинансирование, нехватка средств для обеспечения всех мероприятий, связанных с онкологической помощью пациентам. Кроме того, онкология – это многопрофильный, гигантский раздел современной медицины, требующий особой идеологии.

Участники Форума уверены: необходимо срочно подключать все возможные ресурсы – медицинское, экономическое, пациентское сообщество – и разрабатывать общенациональный план по борьбе с онкологическими заболеваниями, который охватит все аспекты, влияющие на эффективность работы врачей и оказание своевременной помощи пациентам. Практически для любой российской семьи раковое заболевание становится катастрофой, в т. ч. в финансовом плане. Поэтому на Форуме прозвучало предложение развивать систему защиты населения от этих рисков, разделяя финансовое бремя между государственным и частным сектором с помощью программ добровольного страхования здорового населения. По итогам IX Форума «Движение против рака» его участники подписали проект коллективного Обращения к Президенту РФ Владимиру Путину, в котором в т. ч. заявили:

«Мы, участники Девятого Форума «Движение против рака», представляем все социальные группы и институты, прямо заинтересованные в коренном улучшении системы онкологической помощи россиянам. Самое главное – мы выражаем интересы многомиллионного слоя российских онкологических пациентов, их родственников и друзей... Мы предлагаем объявить 2017 год Годом борьбы с онкологическими заболеваниями в России и поставить задачу разработать и принять долгосрочный Национальный план борьбы с онкологическими заболеваниями».



ИЗ-ЗА ПРОЖИВАНИЯ ИЛИ РАБОТЫ В НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СРЕДЕ ЕЖЕГОДНО УМИРАЕТ ОКОЛО 12,6 МЛН ЧЕЛОВЕК ВО ВСЕМ МИРЕ

Во Всемирной организации здравоохранения подсчитали, что из-за загрязнений воздуха и почвы, воздействия химических веществ, изменений климата и ультрафиолетового излучения способствуют возникновению более 100 различных заболеваний и травм.

Во втором издании доклада «Предупреждение заболеваний благодаря оздоровлению окружающей среды: глобальная оценка бремени заболеваний, вызванных экологическими рисками» авторы подсчитали, что за последние 10 лет факторы, сопутствующие загрязнению атмосферы, стали причиной 8,2 млн смертей.

В ВОЗ подчеркивают, что на неинфекционные заболевания (сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, а также рак) приходится две трети всех смертей, вызванных пребыванием в нездоровой окружающей среде. Вместе с тем авторы доклада отмечают сокращение смертности от инфекционных заболеваний, связанных с плохим водоснабжением и несоблюдением санитарных норм.

Глава ВОЗ д-р Маргарет Чен (Margaret Chan) заявила, что здоровая окружающая среда является основой здоровья населения. «Если страны не примут мер к оздоровлению среды, в которой люди живут и работают, миллионы людей будут и дальше болеть и умирать слишком молодыми», – подчеркнула руководитель международной организации. В настоящее время ВОЗ прорабатывает совместно с правительствами ряда стран меры по борьбе с загрязнением воздуха внутри и вне помещений. На Всемирной ассамблее здравоохранения в мае этого года ВОЗ намерена предложить план по сокращению негативных последствий загрязнения атмосферы.



ХРОНИЧЕСКАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПУТИ РЕШЕНИЯ

Проблемы хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей не теряют актуальности, чему свидетельствуют данные международных эпидемиологических исследований последних лет, фиксируя тенденцию к росту числа пациентов с данной патологией. Сегодня цифра диагностируемых заболеваний вен у взрослого населения разных стран в среднем составляет от 60 до 80%. Опасность патологии венозного русла заключается в высокой частоте возникновения осложнений, которые значительно снижают качество жизни пациентов и приводят к временной нетрудоспособности и инвалидизации. Важно учитывать, что при отсутствии адекватного лечения патологический процесс в сосудистом русле неуклонно прогрессирует. Ведущими факторами риска развития ХВН считают: генетическую предрасположенность, половую принадлежность (женский пол), возраст, гипокинезию, длительные статические нагрузки (постоянно напряженные мышцы сжимают кровеносные сосуды, нарушается приток и отток крови), ожирение, беременность.

Опираясь на исследования зарубежных и отечественных экспертов, более 50% пациентов страдают начальной стадией заболевания, имея признаки телеангиэктазии (сосудистые звездочки или сеточки, расширенные сосуды не более 0,5–1 мм), беспокоя пациентов исключительно эстетическим нарушением. Однако с течением времени процесс осложняется воспалительным изменением стенки вен и их клапанов, что приводит к типичным симптомам пациентов с ХВН нижних вен: жалобы на повышенную утомляемость; чувство тяжести в ногах, особенно в конце дня; ощущение боли, зуда и жжения, а иногда судороги в икроножных мышцах. При несвоевременной терапии ХВН развиваются более серьезные осложнения: по ходу измененных вен прогрессирует гиперпигментация кожи, появляются признаки липодерматосклероза с истончением кожи и уплотнением подкожной жировой клетчатки, происходит нарастание тяжести трофических расстройств, приводящих к возникновению экземы и в конечном итоге трофическим венозным язвам.

Особая роль заключается в профилактике и лечении начальных стадий ХВН нижних конечностей, особенно у людей группы риска. Клинические рекомендации по

лечению ХВН включают все возможные методы лечения в зависимости от стадии заболевания. На ранней стадии заболевания, применяя современные алгоритмы действия, рекомендуется назначение консервативного лечения, которое сохранит высокое качество жизни пациента и предотвратит развитие осложнений.

Наряду с рекомендациями о правильном образе жизни, диете, применении медицинского компрессионного трикотажа, обязательным является назначение флеботонизирующих препаратов (флеботоников). Большинство флеботоников обладают сходным комплексным патогенетическим влиянием на ХВН, которое выражается в стимуляции лимфооттока, противовоспалительной активности, улучшении гемореологии и в ряде случаев – прямом воздействии на сократимость венозной стенки. Среди многообразия флеботоников, представленных на российском рынке, необходимо обратить внимание на препарат растительного происхождения на основе экстракта семян конского каштана и тиамин гидрохлорида (витамина В1) Эскузан («Эспарма ГмбХ»). Препарат Эскузан активно применяется в комплексном лечении варикозного расширения вен нижних конечностей, хронической венозной недостаточности I–III класса по классификации CEAP, при отеках и судорогах в икроножных мышцах, при чувстве тяжести в ногах. Препарат отлично обезболивает, уменьшает вязкость крови и воспалительные процессы. Эффективность препарата Эскузан достигается благодаря основному действующему веществу конского каштана эсцину, который оказывает тонизирующий эффект на сосуды за счет стимуляции выработки гормонов корой надпочечников. Эсцин способствует нормализации сократительной деятельности гладких мышц сосудистой стенки, снижая ломкость сосудов, улучшается метаболизм в тканях, нормализуя состояние капилляров.

Капилляропротекторные свойства эсцина проявляются за счет его способности угнетать активность лизосомных ферментов, таким образом, блокируется расщепление мукополисахаридов (в частности, протеогликана) в стенках сосудов. Препарат Эскузан стимулирует высвобождение медиатора норадреналина в синаптическую щель, улучшает проводимость импульсов в сосудистой стенке,

уменьшает проявления венозного застоя, что положительно сказывается на состоянии просвета сосудов и венозных клапанов. Также благодаря действию эсцина регулярный прием препарата Эскузан значительно снижает частоту образования тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Входящий в состав Эскузана тиамин бромид способствует антиоксидантному эффекту за счет подавления перекисного окисления липидов, защищая мембраны клеток от их токсического воздействия. Регулярное применение Эскузана в лечении ХВН позволяет достичь комплексного терапевтического эффекта: повышения тонуса венозной стенки, стимуляции лимфатического дренажа и улучшения микроциркуляции, а также обеспечить высокую прочность вен и капилляров. Благодаря снижению проницаемости сосудистых стенок и уменьшению миграции лейкоцитов Эскузан оказывает и противовоспалительное действие. Уменьшению выраженности воспаления способствуют и содержащиеся в экстракте конского каштана стероловые соединения. Курс приема Эскузана в среднем составляет 3 месяца, но может быть увеличен лечащим врачом. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Метаболизируется преимущественно в печени и выводится с желчью, небольшой процент препарата выводится почками в неизмененном виде.



РАЗРАБОТАНА МЕТОДИКА КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ КАТАРАКТЫ

Исследователи из Университета Калифорнии в Сан-Диего совместно с коллегами из Китая разработали новый регенеративный подход к удалению врожденных катаракт у новорожденных, позволяющий собственным стволовым клеткам пациента формировать новый хрусталик.

Предложенный авторами подход предполагает решение проблемы за счет регенеративного потенциала эндогенных стволовых клеток пациента. Традиционно методы клеточной терапии подразумевают создание или модифицирование стволовых клеток в лаборатории и введение их пациенту, что сопровождается риском инфицирования и иммунного отторжения. В отличие от вводимых извне терапевтических стволовых клеток, эндогенные стволовые клетки изначально находятся в ткани, поврежденной в результате травмы или заболевания. В случае глаза человека эпителиальные стволовые клетки хрусталика на протяжении всей жизни формируют небольшое количество новых волокон хрусталика, однако эта способность угасает с возрастом.

При применении современных методов лечения катаракты происходит почти полное удаление эпителиальных стволовых клеток хрусталика. Немногочисленные остающиеся клетки у маленьких детей дают неупорядоченный рост, не обеспечивающий восстановления зрения. После подтверждения регенеративного потенциала эпителиальных стволовых клеток хрусталика на животных моделях исследователи разработали новый, минимально инвазивный хирургический подход, обеспечивающий сохранение целостности капсулы хрусталика – мембраны, обеспечивающей поддержание необходимой для нормального функционирования формы хрусталика, а также метод стимуляции роста его эпителиальных стволовых клеток и формирования нового полноценного хрусталика.

Результаты последующих экспериментов на животных с катарактой и небольшого клинического исследования свидетельствуют о том, что новый метод позволяет сохраняющимся в глазу стволовым клеткам регенерировать новые функциональные хрусталики. В клиническом исследовании приняло участие 12 маленьких детей в возрасте до 2 лет, прошедших лечение с помощью нового метода, и 25 детей такого же возраста, перенесших стандартное хирургическое вмешательство. Согласно результатам последующего наблюдения, у пациентов группы контроля чаще развивались послеоперационные воспалительные процессы, для них также было характерно раннее развитие внутриглазной гипертензии и склонность к помутнению хрусталика.

В то же время у пациентов экспериментальной группы наблюдалось меньше осложнений и более быстрое восстановление после операции. Помимо этого, через 3 месяца после вмешательства у них во всех прооперированных глазах сформировались прозрачные двояковыпуклые хрусталики.

В настоящее время авторы изучают возможности применения разработанного ими подхода к лечению возрастных катаракт, являющихся лидирующей причиной утраты зрения во всем мире.



ПОЧТИ ПОЛОВИНА РОССИЙСКИХ МУЖЧИН СТРАДАЕТ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Впервые исследована распространенность и риск развития этих заболеваний в шести регионах РФ. В работе приняли участие специалисты Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, НИУ «Высшая школа экономики» в Санкт-Петербурге, Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Новосибирского, Ростовского, Башкирского и Уральского государственных медицинских университетов.

Мужчинам – пациентам больниц, обратившихся туда по разным поводам, а также посетителям культурных и торговых центров предлагали специальную анкету, позволяющую диагностировать эректильную дисфункцию (ЭД) и симптомы нижних мочевых путей (СНМП) и определить степень их тяжести. Эректильная дисфункция обнаружена у 48,9% опрошенных мужчин, из них 34,6% страдают мягкой ее формой, 7,2% от мягкой до умеренной и 7,1% – тяжелой. СНМП обнаружены у 59,9% респондентов, в т. ч. в мягкой, средней и тяжелой формах у 34,2, 19,9 и 5,8% мужчин соответственно. Часто респонденты страдали обоими недугами одновременно, кроме того, им часто сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, сахарный диабет, повышенное содержание липидов в крови и пониженный уровень тестостерона, а также стрессы и немотивированная усталость.

ЭД и СНМП – возрастные заболевания, их распространенность и тяжесть увеличиваются после сорока. Так, среди мужчин старше 60 почти 75% болеют ЭД разной степени тяжести и более 90% страдают от СНМП. При этом исследователи отметили, что мужчины моложе 21 года болеют ЭД и СНМП чаще, чем представители возрастной категории, от 21 до 40. Возможно, этот феномен имеет психогенные причины и связан с хроническим стрессом или же вопросник не позволяет поставить точный диагноз этой возрастной группе.

Эректильная дисфункция чаще развивается у мужчин, позже начавших половую жизнь. Возможно, у таких людей понижен уровень тестостерона, который определяет и сексуальную активность, и нормальную эрекцию. Другие расстройства, сопутствующие ЭД: гипертензия, диабет, ожирение, депрессия, также связаны с пониженным уровнем тестостерона. Авторы исследования планируют изучать степень дефицита этого гормона у российских мужчин. Развитию ЭД также способствуют перенесенные операции на органах малого таза, особенно удаление простаты.

Что касается образа жизни, то данные о его влиянии на ЭД и СНМП противоречивы. По данным российских исследователей, курение (более 15 сигарет в день) способствует развитию ЭД. Алкоголь влияет странным образом: на ЭД чаще жаловались мужчины, употребляющие водку и другие крепкие алкогольные напитки, у тех, кто пьет пиво, нарушения эрекции встречались реже.

Авторы исследования отмечают, что ЭД и СНМП идут рука об руку, поскольку имеют общие механизмы развития. Пациентов, которым поставили один из диагнозов, необходимо проверять на наличие другого, а также других сопутствующих заболеваний.



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Во всем мире активно обсуждают тему новых допинговых разоблачений в российском спорте. В пробах крови некоторых российских спортсменов обнаружили запрещенный с недавних пор Всемирным антидопинговым агентством (WADA) метаболитический препарат мельдоний. Как известно, мельдоний применяют в спорте с целью повышения выносливости организма к высоким физическим нагрузкам во время тренировок и к высоким нервно-психическим нагрузкам во время соревнований. В этом случае препарат оказывает положительное влияние на организм спортсменов. Заметим, что начиная с 2014 г. WADA в список запрещенных препаратов включен другой цитопротектор – триметазидин. Что же за препараты мельдоний и триметазидин, какова их роль в клинической практике?

Мельдоний и триметазидин – метаболитические препараты, широко применяющиеся в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). В основе ИБС лежит несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и его поступлением, т. е. ишемия миокарда. В настоящее время рациональная профилактика и лечение этого распространенного и смертельно опасного заболевания (в РФ ИБС служит основной причиной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях и составляет почти 70% всех случаев болезней системы кровообращения) невозможны без четкого представления механизмов внутриклеточных энергетических процессов, обеспечивающих работу сердца в условиях ишемии. Кроме того, результаты проведенных клинических исследований диктуют необходимость учитывать при выборе лечения биологические процессы на уровне клеточных и субклеточных структур. Это делает необходимым использование мельдония и триметазидина в лечении различных форм ИБС.

По локализации фармакологического действия оба препарата относятся к внутримитохондриальным цитопротекторам. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления свободных жирных кислот (СЖК).

Мельдоний уменьшает интенсивность β -окисления СЖК, которые являются основным источником энергии клеток. Это осуществляется посредством предотвращения поступления СЖК в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных ЖК (ДЦЖК), в то время как короткоцепочечные ЖК (КЦЖК) могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там. Это означает, что мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, т. к. блокирует окисление не всех ЖК.

В отличие от него триметазидин тормозит β -окисление как ДЦЖК, так и КЦЖК внутри митохондрий. Ингибируя β -окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы, что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса образования энергии и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады β -окисления СЖК. Кроме того, триметазидин активно участвует в утилизации сохраняющихся ЖК. Вследствие этого уменьшается содержание СЖК и создаются благоприятные условия для восстановления структурной целостности клеточных мембран. Важным следствием действия триметазидина является устранение ацидоза и высокой концентрации внутриклеточного кальция, характерных для ишемии и гипоксии кардиомиоцитов, наблюдающихся при ИБС и сердечной недостаточности.

Таким образом, введение мельдония опосредует ограничение транспорта ДЦЖК, в то время как триметазидин тормозит β -окисление ДЦЖК и КЦЖК непосредственно в митохондриях, активируя гликолиз. Одним из возможных путей увеличения эффективности использования цитопротекторов, учитывая их различия в механизме действия, может стать последовательное назначение мельдония и триметазидина в различные периоды острой и хронической ишемии миокарда. Так, мельдоний целесообразно будет применять в urgentных ситуациях, тогда как эффективность триметазидина повышается при длительном использовании. Именно поэтому для достижения максимальной эффективности применения метаболитических препаратов фармацевтическая компания «Сотекс» предлагает комплексный



оптимальный подход: сначала провести короткий курс парентеральной терапии мельдонием (Идринол), после этого, устранив срочность ситуации, – провести курс терапии таблетированной формой триметазидина (Ангиозил ретард).

В настоящее время значимость цитопротективных препаратов как компонента коррекции ишемии миокарда при ИБС неоспорима. Так, в Европейских и Американских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной стенокардией отмечено, что метаболитические ЛС рекомендовано применять в качестве антиангинальных препаратов второго ряда и для усиления антиангинального действия. Кроме того, в Российских рекомендациях по реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, указано, что выраженность положительного эффекта триметазидина возрастает по мере увеличения продолжительности лечения.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений целесообразность назначения обоих препаратов Идринол + Ангиозил ретард (мельдоний + триметазидин) в дополнение к базисной терапии при лечении ишемии. Последовательное назначение препаратов (инъекционный курс мельдония, переходящий в таблетированный курс триметазидина) является оптимальным и эффективным сочетанием в комбинации с гипотензивными и антиангинальными препаратами в лечении ИБС и ее осложнений.

Литература

1. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Власова А.В., Куликова Е.А. Препараты с метаболитической направленностью (Ангиозил ретард, Идринол) при профилактике и лечении ишемических синдромов в условиях первичного звена здравоохранения. *Фарматека*, 2015, 20: 42-49.
2. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А. Нерешенные вопросы цитопротективной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*, 2015, 12: 101-106.



УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ 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

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

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

ЗА УДАЧНУЮ АГИТАЦИЮ ПРОТИВ АБОРТОВ ВЫПЛАТЯТ МИЛЛИОН

Центр национальной славы и Фонд Андрея Первозванного (ФАП) при поддержке Минздрава России объявили конкурс «Святость материнства». Женские консультации, пациентки которых чаще всего отказываются от абортов, получают денежное вознаграждение, призовой фонд составляет 1 млн руб.

«Сегодня в возраст деторождения вступают женщины, родившиеся в 90-е гг., в период серьезного демографического спада. Специалисты признают, что единственным резервом повышения уровня рождаемости становятся эффективные меры по профилактике аборт», – передает пресс-служба ФАП слова председателя попечительского совета программы «Святость материнства» Натальи Якуниной.

По ее словам, главные проблемы доабортного консультирования – это недостаточность финансирования и отсутствие квалифицированных кадров. Она также выразила надежду, что конкурс «увеличит число неравнодушных сотрудников женских консультаций, стремящихся помочь женщинам принять правильное решение и сохранить беременность».

Принять участие в конкурсе могут государственные и муниципальные медицинские организации акушерско-гинекологического профиля, а также врачи акушеры-гинекологи, психологи и специалисты по социальной работе, сопровождающие женщин во время беременности. Призовой фонд в 1 млн руб. будет распределен между 13 лауреатами конкурса. Победителей наградят 24 ноября в Санкт-Петербурге, накануне Дня матери.

Пресс-служба ФАП уточняет, что проведение конкурса направлено на защиту материнства и детства, повышение рождаемости и профилактику абортов, а также во исполнение указа президента РФ от 7 мая 2012 г. «О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации».



СДЕЛАН ШАГ К УНИВЕРСАЛЬНОМУ КОНТРАЦЕПТИВУ

Американские ученые обнаружили механизм «переключения скоростей» сперматозоидов, благодаря которому они вступают в контакт с мембраной яйцеклетки. Этот механизм может помочь в создании универсального противозачаточного средства, которое подходит как женщинам, так и мужчинам. Результаты исследования опубликованы в журнале Science.

Во время прохождения по половым путям женщины хвост сперматозоида движется синусоидально, что обеспечивает равномерное поступательное движение. В непосредственной близости от яйцеклетки его движения становятся хлыстообразными, из-за чего сперматозоид делает резкий рывок к мембране женской половой клетки и примыкает к ней, пытаясь попасть внутрь.

Используя собственную методику наложения электродов на хвост сперматозоида, Полина Лишко и Юрий Киричок из калифорнийских университетов в Беркли и Сан-Франциско выяснили, что за такое ускорение отвечает кальциевый канал CatSper, активируемый прогестероном яйцеклетки.

В ходе последней работы коллектив калифорнийских исследователей с участием Йельского университета выяснил механизм этой активации. Оказалось, что при блокировании метаболических сериновых гидролаз (ферментов, принимающих участие в обмене фосфолипидов и эндоканнабиноидов) сперматозоидов прогестерон на них не действует, т. е. активация происходит опосредованно.

Эксперименты с различными фосфолипидами и каннабиноидами показали, что натуральный агонист каннабиноидных рецепторов 2-го типа 2-арахидоноилглицерин (2-AG) блокирует CatSper. Также выяснилось, что с прогестероновым рецептором R4 связывается сериновая гидролаза ABHD2 (белок, содержащий домен альфа/бета-гидролазы 2-го типа). При активации рецептора она расщепляет 2-AG и устраняет его ингибирующее действие на CatSper, что обеспечивает открытие ионного канала и ускорение сперматозоида.

Исследователи отмечают, что обнаруженный механизм может помочь в объяснении некоторых форм мужского бесплодия (в настоящее время причину примерно 80% его случаев обнаружить не удается). Кроме того, он может послужить разработке контрацептивов, блокирующих действие прогестерона на сперму, т. е. подходящих для применения как мужчинами, так и женщинами.



КОГДА БЕРЕМЕННОСТЬ
СТАНОВИТСЯ
МАТЕРИНСТВОМ

- ★ Прогестерон, биоидентичный эндогенному
- ★ Эффективное сохранение беременности*
- ★ Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков
- ★ Безопасен для матери и плода



Россия, 123557, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

реклама № ЛС-000186
Для специалистов здравоохранения

Н.М. САВИНА, д.м.н., профессор, Б.А. СИДОРЕНКО, д.м.н., профессор
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

КАКОЙ ПРЕПАРАТ ВЫБРАТЬ?

На протяжении последних десятилетий первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является одним из основных направлений современной кардиологии. В статье рассмотрена взаимосвязь риска развития ССО с параметрами липидного обмена. Обсуждаются основные клинические исследования, результаты которых составляют доказательную базу применения статинов с целью снижения риска развития острых коронарных и цереброваскулярных событий.

Ключевые слова:

статины
сердечно-сосудистые осложнения
острый коронарный синдром
инсульт

Современная кардиология уделяет все большее внимание первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), борьбе с модифицируемыми факторами риска, в т. ч. с нарушениями липидного обмена. В настоящее время не вызывает сомнения прямая корреляция между уровнем холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и сердечно-сосудистой смертностью. Поэтому модификация липидного профиля с помощью гиполипидемических средств стала основной стратегией в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшении прогноза больных с ССЗ. На протяжении последних десятилетий значимые результаты достигнуты с помощью статинов, которые в современной клинической практике являются одной из наиболее часто назначаемых групп липидснижающих средств.

Результаты крупных метаанализов показывают, что наиболее эффективные препараты для лечения выраженных нарушений липидного обмена – это синтетические статины [1, 2]. На протяжении длительного времени проводились сравнительные исследования по оценке влияния статинов на лабораторные показатели липидного обмена, целью которых было выявить наиболее эффективные препараты среди различных представителей этой группы лекарственных средств. Метаанализ M.R. Law et al. результатов 164 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований 6 различных статинов

(аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин и розувастатин) включал около 38 тыс. пациентов (24 тыс. получали активную терапию, 14 тыс. – плацебо). В краткосрочных (продолжительностью несколько недель) исследованиях изучалась эффективность статинов с оценкой снижения уровня общего ХС и ХС ЛПНП в зависимости от дозировки препарата и исходной концентрации исследуемых показателей в сыворотке крови. Среднее содержание ХС ЛПНП до начала исследований составляло 4,8 ммоль. Розувастатин в дозе 5 мг/сут, аторвастатин – 10 мг/сут и ловастатин/симвастатин – 40 мг/сут снижали концентрацию ХС ЛПНП в крови на 35% (т. е. на 1,8 ммоль/л), в то время как флувастатин и правастатин даже в максимальной дозировке 80 мг/сут лишь незначительно влияли на этот показатель. Розувастатин в дозе 10 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут и ловастатин/симвастатин – 80 мг/сут снижали содержание ХС ЛПНП примерно на 45% (2,1 ммоль/л). Независимо от уровня ХС ЛПНП до начала терапии, статины достоверно снижают этот показатель, причем в абсолютном значении (ммоль/л) эффект выражен сильнее при более высокой исходной концентрации (табл. 1). В процентном отношении он не зависит от исходного уровня ХС ЛПНП. Показатели снижения концентраций общего ХС и ХС ЛПНП обнаруживают выраженную корреляцию между собой ($r = 0,83$) [1].

Согласно результатам сравнительного исследования E.J. Schaefer et al., аторвастатин в суточной дозе 10 мг снижает уровень ХС ЛПНП в среднем на 39%, ловастатин и правастатин в дозе 40 мг – на 31%, симвастатин 40 мг – на 35–41%, флувастатин 40–80 мг – на 25–35%, розувастатин 10 мг – 39–45% [3]. Отличительной чертой аторвастатина является его способность эффективно снижать уровень триглицеридов на 23–45%, что сопоставимо с эффектом розувастатина. Как и розувастатин, аторвастатин снижает уровень С-реактивного белка (СРБ) и влияет

на содержание ХС липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови.

Таким образом, в настоящий момент аторвастатин и розувастатин рассматриваются как препараты с максимальной липидснижающей активностью.

Особое значение для клинической практики имеет возможность статинов не только предотвращать или замедлять развитие атеросклероза, но и уменьшать размер уже существующей атеросклеротической бляшки. Аторвастатин доказал возможность замедления и регресса атеросклеротической бляшки в 2 крупных исследованиях с использованием ультразвуковых сосудистых методов – REVERSAL [4] и ESTABLISH [5]. Кроме того, сравнение результатов исследований ESTABLISH (аторвастатин) и ASTEROID (розувастатин) показало, что 6-месячная терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут приводила к уменьшению размера атеромы на 13,1%, в то время как 24-месячная терапия розувастатином в дозе 40 мг/сут сопровождалась уменьшением размера атеромы на 6,8% [6]. Таким образом, аторвастатин позволяет не только добиться выраженного и стойкого снижения уровня атерогенных фракций липидов в сыворотке крови и существенного замедления прогрессирования атеросклероза, но и снизить риск развития ССО.

Препараты этой группы первоначально рассматривались как лекарственные средства, снижающие продукцию ХС печенью и тем самым позволяющие замедлить процесс атеросклеротического поражения сосудов. Однако по мере изучения статинов, кроме эффектов блокады синтеза ХС и активизации рецепторов обратного захвата ЛПНП печенью, были установлены т. н. плеiotропные эффекты препаратов этой группы: способность устранять дисфункцию эндотелия, оказывать противовоспалительное, антиоксидантное действие, т. е. воздействовать на основные звенья патогенеза большинства сердечно-сосудистых событий. При этом плеiotропные эффекты проявляются достаточно быстро, во всяком случае раньше, чем изменяются показатели липидного обмена [7–9].

В последние десятилетия обоснованием применения того или иного препарата в реальной клинической практике являются доказательства, полученные в многочисленных специально организованных исследованиях. Результаты уже первых клинических исследований подтвердили способность статинов не только улучшать показатели липидного обмена, но и значительно снижать сердечно-сосудистую смертность и уменьшать риск возникнове-

ния повторных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов. В дальнейшем эффективность применения статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ была многократно подтверждена в проспективных рандомизированных исследованиях и метаанализах, включавших десятки тысяч пациентов.

В метаанализе M.R. Law et al., включавшем 58 рандомизированных исследований с участием 76 359 пациентов, которым проводилась активная терапия, и 71 962 лиц группы контроля, оценивали снижение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от концентрации ХС ЛПНП в крови и продолжительности лечения статинами [1]. Результаты каждого из исследований были стандартизованы в соответствии со снижением концентрации ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л. Частоту случаев ИБС оценивали через 1, 2 года, 3–5 и более 6 лет, снижение составило 11, 24, 33 и 36% соответственно [1]. По данным 2 других метаанализов наиболее крупномасштабных клинических исследований, частота развития ИБС на фоне применения статинов снижается на 30% [10, 11].

К настоящему времени состоялось достаточно большое количество исследований, посвященных сравнительной оценке способности различных статинов оказывать влияние на прогноз больных с ССЗ. При анализе результатов исследований GREACE и 4S получены данные, что аторвастатин почти в 2 раза более выражено по сравнению с симвастатином снижает общую смертность, смертность от ИБС, число ИМ и инсультов [12]. Кроме того, выявлено явное преимущество аторвастатина перед симвастатином по скорости снижения риска развития ССО: аторвастатин снижает риск уже через 3 мес. приема препарата, в то время как симвастатин – только через 1,5 года. Важно отметить, что в исследовании GREACE [12] начальная доза аторвастатина составляла 20 мг/сут (средняя доза 24 мг/сут), при этом целевого уровня ХС ЛПНП достигли 95% пациентов при применении этой дозы аторвастатина, в то время как в группе сравнения – только 3%.

В проспективном рандомизированном исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering), включавшем 8 888 пациентов, проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС ЛПНП на фоне длительной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и ИМ в анамнезе [13]. Первичной конечной точкой исследования IDEAL являлась сумма таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и симвастатина 20 мг/сут. При анализе в группе аторвастатина частота наступления смерти от сердечно-сосудистых причин и острого ИМ была ниже на 11% в сравнении с группой симвастатина (отношение шансов (ОШ) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,01; $p = 0,07$). У пациентов, принимавших аторвастатин, было выявлено достоверное снижение случаев нефатальных ИМ и любых сердечно-сосудистых событий на 16% ($p < 0,001$) [13]. При анализе, который учитывал снижение риска ССО, начиная

Таблица 1. Липидснижающая активность статинов

Доза (мг/сут)	5	10	20	40	80
Флувастатин			21%	27%	33%
Правастатин		20%	24%	29%	
Симвастатин		27%	32%	37%	42%
Аторвастатин		37%	43%	49%	55%
Розувастатин	38%	43%	48%	53%	

с первого дня терапии atorvastатином, отмечалось уменьшение риска на 26% по сравнению с группой simvastatina. Различия были выявлены уже в течение первых 3 мес. и нарастали во время дальнейшего наблюдения.

Преимущества atorvastatina в сравнении с simvastатином по снижению риска развития ССО подтверждают результаты ретроспективного анализа базы данных, включавшей 61 324 пациента, принимавших atorvastатин, и 19 585 пациентов, принимавших simvastатин, которым не проводилась терапия статинами в течение 6 мес. до начала исследования. Различия в клиническом эффекте у больных, принимавших atorvastатин или simvastатин, были отмечены уже в течение первых 3 мес. и нарастали на протяжении дальнейшего периода наблюдения [14]. В исследовании общей практики, выполненном в Нидерландах с участием 3 500 пациентов [14], также было показано, что при терапии atorvastатином снижение риска сердечно-сосудистых событий было на 30% более выраженным, чем при применении других статинов (simvastатин, pravastatin, fluvastatin и cerivastatin).

В опубликованном в 2015 г. обзоре 296 исследований, включавших 38 817 пациентов, была в очередной раз подтверждена высокая эффективность оригинального atorvastatina (препарат Липримар®) в обычно применяемых дозах в отношении снижения уровня ХС и ХС ЛПНП [15]. По последним данным, эффективность atorvastatina оказалась несколько более высокой у женщин, а также у пациентов с несемейными формами гиперхолестеринемии. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов в рассмотренных исследованиях не отличалась от таковой в группах плацебо. Настоящий обзор существенно дополнил и усилил доказательную базу atorvastatina [15, 16].

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА РИСК ССО ПРИ ОКС

Применение статинов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и наиболее высоким риском ССО к настоящему времени имеет уже достаточно обширную доказательную базу. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), включавшем 3 086 пациентов с ОКС, терапия atorvastатином в дозе 80 мг/сут, назначенная в первые 24–96 ч на фоне стандартного лечения, сопровождалась снижением частоты повторных, в т. ч. требующих госпитализации, ишемических событий в течение 16-недельного периода наблюдения, однако влияние на смертность не выявлено [17]. Уменьшение частоты рецидивов ишемии миокарда у больных с ОКС, безусловно, имеет позитивное прогностическое значение. Полученные в исследовании MIRACL результаты, по-видимому, были связаны с быстрым развитием плейотропных эффектов atorvastatina, поскольку исходные нарушения липидного обмена у пациентов не были выраженными.

В следующем, более длительном исследовании PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction

22), дизайн которого был разработан с целью оценки эффективности pravastatina по сравнению с atorvastатином у пациентов с ОКС ($n = 4\ 162$), были доказаны преимущества раннего применения atorvastatina [18]. Средняя длительность наблюдения составила 24 мес. Сравнение эффективности максимальных доз atorvastatina и pravastatina (80 и 40 мг/сут соответственно) показало, что уровень ХС ЛПНП у больных с ОКС снизился до 95 мг/дл (2,46 ммоль/л) в группе pravastatina и до 62 мг/дл (1,60 ммоль/л) в группе atorvastatina ($p < 0,001$). События комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, реваскуляризация спустя 1 мес. после включения в исследование или инсульт) статистически значимо реже регистрировались в группе atorvastatina (22,4 против 26,3% в группе pravastatina). Тенденция к снижению частоты ССО в раннем периоде ОКС выявлена уже через 15 дней терапии atorvastатином, статистической значимости эти преимущества достигали через 30 дней лечения [19].

Большинство авторов объясняет умеренную пользу назначения статинов в первые дни госпитализации по поводу ОКС плейотропными эффектами этих препаратов и их противовоспалительным действием. Одним из маркеров воспаления является СРБ, высокое содержание которого в крови расценивается как важный предиктор неблагоприятного исхода у больных с острой коронарной патологией. Снижение уровня СРБ под действием высоких доз atorvastatina у пациентов с различными формами ИБС подтверждено в ряде других исследований [20]. Важно отметить, что уровень СРБ различался в 2 сравниваемых группах исследования PROVE IT-TIMI 22 уже через 30 дней наблюдения – 1,6 мг/л в группе atorvastatina и 2,3 мг/л в группе pravastatina ($p < 0,001$) [16, 21].

Стратегия раннего назначения статинов подчеркивает несомненную пользу плейотропных эффектов в первые несколько суток при острой коронарной патологии, особенно способность препаратов нормализовать нарушенную функцию эндотелия и оказывать противовоспалительное действие. Способность статинов стабилизировать атеросклеротическую бляшку также должна реализовываться максимально рано, чтобы предотвратить рецидивы и прогрессирование уже развившегося события. Результаты исследований, оценивающих раннее назначение статинов, не выявили негативного влияния препаратов этой группы на течение и прогноз острой патологии [22].

В целом доказательная база по ранней стратегии лечения больных с ОКС статинами к настоящему времени достаточно обширна. Оценка стратегии терапии статинами при ОКС представлена в ряде метаанализов и систематических обзоров, опубликованных на протяжении последнего десятилетия [23, 24]. В обзоре 7 рандомизированных клинических исследований с участием 9 553 больных с ОКС, выполненном A. Vavry et al., активная терапия статинами, начатая в первые 12 дней, по сравнению с традиционной привела к достоверному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, эпизодов нестабильной стенокардии и операций по реваскуляри-

зации миокарда. Средняя длительность наблюдения в исследованиях составляла 22,9 мес. При этом авторы отметили, что эффекты назначения статинов реализуются не ранее чем через 4 мес. и достигают статистической значимости к концу 2-го года наблюдения [23].

В другом метаанализе, включавшем 13 исследований с участием 17 963 пациентов с ОКС, E. Hulten et al. [25] выявили снижение рисков смерти и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе раннего агрессивного лечения статинами по сравнению с традиционным. Разница в группах определялась не ранее чем через 4 мес. лечения, достигала статистической значимости через 1 год, сохраняясь к 3-му году наблюдения.

Возможности статинов в уменьшении риска ССО также были продемонстрированы у пациентов с ОКС, подвергаемых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) применение высоких доз аторвастатина за 12 ч до ЧКВ у больных с ОКС ($n = 171$), ранее не принимавших статины, способствовало снижению риска развития ССО в течение 30 дней наблюдения [16, 26]. Сумма таких событий, как смерть, развитие ИМ, необходимость в повторном ЧКВ, значимо различалась между группами пациентов, принимавших аторвастатин и плацебо (5 и 17% соответственно; $p = 0,004$). Эти различия главным образом были выражены за счет уменьшения частоты развития ИМ в группе аторвастатина в сравнении с плацебо (5 и 15% соответственно). Таким образом, у пациентов с ОКС разовое назначение высокой дозы аторвастатина перед инвазивным вмешательством привело к уменьшению риска развития ССО на 88% (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,05–0,50; $p = 0,004$).

У пациентов, постоянно принимающих статины, при проведении эндоваскулярного вмешательства также продемонстрировано снижение риска ССО при назначении аторвастатина в дозе 80 мг за 12 ч перед ЧКВ с дальнейшим продолжением его приема в дозе 40 мг/сут. Доказательства этому получены в плацебо-контролируемом исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty), в которое были включены 383 больных со стабильной стенокардией (53%) и ОКС без подъема сегмента ST (47%). Все больные исходно получали длительную терапию статинами, при этом в 55% случаев назначался аторвастатин [27]. Статистически значимое снижение смертности, частоты развития ИМ или незапланированной реваскуляризации через 30 дней наблюдения свидетельствует в пользу целесообразности применения такой стратегии в рутинной клинической практике [16, 27]. Улучшение прогноза при таком коротком сроке наблюдения, безусловно, не может быть объяснено только стабилизирующим воздействием аторвастатина на атеросклеротическую бляшку. Большинство авторов связывают такие преимущества с плейотропными эффектами препарата – противовоспалительным или антиоксидантным действием, влиянием на интерлейкины и эндотелин [16, 28].

Зарегистрирован в 118 странах
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



ТОЛЬКО ЛИПРИМАР® ПРЕДЛАГАЕТ ПАЦИЕНТАМ ТРИ ПРЕИМУЩЕСТВА, ВАЖНЫЕ У СТАТИНОВ

СИЛА

**ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРИВОДИТ
К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВЫХ
ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА²⁻⁴**

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И
ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ
у широкого спектра пациентов⁵⁻⁹**

УВЕРЕННОСТЬ

**ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ
ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ сердечно-
сосудистых осложнений¹⁰**

Торговое название: Липримар®, Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор HMG-CoA-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: гиперлипидемии, в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперлипидемией, включая семейную гиперлипидемию (гетерозиготную и гомозиготную) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фридерикс), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен; для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперлипидемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-фермент или плазмаферез) после лечения недостатков. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышенная активность печеночных трансаминаз в плазме крови несколько раз выше нормы в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперлипидемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фурацилом, кислотой, врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. Риск беременности и в период кормления грудью. Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и подбирается с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели лечения и индивидуального ответа на предыдущую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперлипидемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; максимальная суточная доза составляет 10 мг в сутки. Вторичная гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 20 мг 1 раз в сутки; максимальная суточная доза составляет 40 мг в сутки. Дозу следует повышать индивидально и оценивать эффективность доз каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперлипидемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени (необходимо следить, при регулярном контроле активности «печеночных трансаминаз»: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)) у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; наиболее частые, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, мигрень, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечные спазмы, опухание от нормы результаты «печеночных тестов» АСТ и АЛТ, повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы, асептический некроз, гиперпигментация, некроз ганглиев. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной коробке. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Внутренние данные компании «Пфайзер», 2. Lam M.R. et al. BMJ 2003; 326: 1422–1429. 3. Jones R.H. et al. Am J Cardiol 2003; 92(2):152–60. 4. Ockene S. et al. Circulation 2004; 110: 1081–85. 5. Saver P. et al. Lancet 2003; 361: 1149–56. 6. Goffman H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685–90. 7. Atunovic S. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18: 225–230. 8. Schmitt G.C. et al. JAMA 2001; 285: 1711–1715. 9. Almazan P. et al. N. Eng J. Med 2006; 355: 549–559. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® П N014014/01–060315.

ООО «Пфайзер»,
Россия, Москва, 123317, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок С.
Тел.: +7 (495) 287 5000, факс: +7 (495) 287 5300, www.pfizer.com, www.pfizerprofi.ru

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТОВ

Метаанализ M.R. Law et al., выполненный в 2003 г., включал результаты 9 когортных и 58 рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние снижения уровня ХС ЛПНП на частоту тромбоэмболических и геморрагических инсультов, фатальных и нефатальных инсультов [1]. Метаанализ результатов 9 когортных исследований показал снижение частоты тромбоэмболических инсультов на 15% ($p < 0,001$) и увеличение частоты геморрагических инсультов на 19% ($p < 0,001$). В структуре нефатальных инсультов 76% относились к тромбоэмболическим, 24% – к геморрагическим. Ожидаемое снижение частоты нефатальных инсультов при уменьшении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л составило 7%, частоты инсультов в целом – 6%.

Согласно результатам, полученным в рандомизированных и когортных исследованиях, показатель риска инсультов снизился в среднем на 20% ($p < 0,001$), хотя это значение было весьма вариабельным. В отсутствие верифицированных ССЗ снижение риска развития инсультов достигло той величины (6%), которую прогнозировали на основании исходов когортных исследований. Однако при наличии ССЗ этот показатель был выше (22%; $p < 0,001$). Возможно, это связано с тем, что у пациентов с ССЗ чаще развиваются тромбоэмболические инсульты, которые позволяет предотвратить снижение уровня ХС ЛПНП под влиянием статинов [1].

Анализируя результаты когортных исследований, M.R. Law et al. отмечают, что повышение частоты встречаемости геморрагических инсультов на фоне более низкого уровня ХС ЛПНП имеет неустойчивый характер. И хотя увеличение риска развития геморрагического инсульта вполне возможно, не следует отказываться от статинов как средств профилактики ССО [1].

В большинстве исследований по вторичной профилактике ССО, в которых было выявлено снижение смертности и/или существенное снижение риска инсульта, в качестве статина использовали аторвастатин [17, 29]. К настоящему времени способность аторвастатина при длительном применении снижать риск развития инсульта убедительно продемонстрирована у больных ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД).

В рандомизированном двойном слепом исследовании TNT (Treating to New Targets) больным со стабильной ИБС ($n = 10\,001$) проводилась терапия аторвастатином в дозе 10 или 80 мг/сут [29]. Медиана длительности наблюдения составила 4,9 года. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, частота развития первого инсульта была на 25% меньше, чем в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут ($p = 0,02$). В результате был сделан вывод о том, что у больных стабильной ИБС терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут обеспечивает значимое преимущество в отношении профилактики развития ишемического инсульта по сравнению с применением аторвастатина в дозе 10 мг/сут [29]. В дальнейшем при ретроспективном анализе результатов исследования TNT были получены дан-

ные, что у пациентов с ИБС и СД 2-го типа назначение аторвастатина в высокой дозе (80 мг/сут) сопровождалось уменьшением периода времени до развития цереброваскулярного события на 40% ($p = 0,037$).

В проспективное рандомизированное открытое исследование GREACE (Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation study) были включены 1 600 пациентов со стабильной ИБС (ИМ в анамнезе и/или стеноз коронарных артерий $>70\%$). В группе аторвастатина стартовая доза составляла 10 мг/сут и при необходимости доза титровалась до 80 мг/сут до достижения целевого уровня ХС ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л). Пациенты в группе стандартного лечения получали терапию, назначенную лечащим врачом. Наблюдение проводилось в среднем 3 года [12]. У большинства больных, принимавших аторвастатин, был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП (95 против 3% в группе общей практики). Риск инсульта у больных ИБС снизился на 47% ($p = 0,034$) [12].

В исследовании MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), изучавшем эффективность аторвастатина по сравнению с плацебо у 3 086 больных с ОКС, показано снижение частоты инсультов в группе аторвастатина на 50%. Уровень ХС ЛПНП под действием аторвастатина достоверно снизился на 40% (с 3,3 до 1,9 ммоль/л). Кроме того, при применении аторвастатина отмечено значимое снижение провоспалительных маркеров. Уровень СРБ в группе аторвастатина через 16 нед. лечения был на 34% меньше, чем в группе плацебо [17].

У больных без ИБС также получены убедительные данные об эффективности аторвастатина в профилактике инсульта. Так, согласно результатам гипоплипидемической ветви исследования ASCOT (ASCOT-LLA), у пациентов с контролируемой АГ без ИБС лечение аторвастатином сопровождалось уменьшением концентрации ХС и ХС ЛПНП (в среднем на 1,1 и 1,0 ммоль/л соответственно) и статистически значимым снижением риска развития инсульта по сравнению с плацебо – на 27% [30].

Оценка эффективности статинов в профилактике повторного инсульта. Значение вторичной профилактики в последние годы значительно возросло, поскольку в России и мире в целом достигнуты успехи в снижении смертности от инсульта и, следовательно, увеличилось количество выживших больных, нуждающихся во вторичной профилактике. Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2012 г.), назначение статинов показано пациентам, перенесшим ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), обусловленные атеросклерозом мозговых артерий [31].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) впервые была доказана эффективность аторвастатина в дозе 80 мг/сут у пациентов ($n = 4\,731$) без ИБС, перенесших ишемический или геморрагический инсульт или ТИА в течение 6 мес. до включения в исследование [32]. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Терапия аторваста-

тином привела к снижению количества случаев инсультов (фатальных и нефатальных) по сравнению с плацебо на 16% ($p = 0,03$). В группе аторвастатина частота ишемических инсультов снизилась на 23% ($p < 0,001$), ТИА – на 26%, в то время как частота геморрагических инсультов была выше (55 случаев по сравнению с 33 случаями в группе плацебо), хотя количество фатальных геморрагических инсультов в обеих группах не различалось (17 и 18 случаев соответственно) [22, 32].

Анализируя продемонстрированное влияние аторвастатина на исходы, авторы пришли к выводу, что результаты данного исследования обусловлены главным образом гиполипидемическими эффектами аторвастатина. Уже через 1 мес. лечения среднее содержание ХС ЛПНП в группе аторвастатина составляло 61,3 мг/дл (1,58 ммоль/л), т. е. снизилось на 53%, в то время как в группе плацебо практически не изменилось с начала исследования (133,5 мг/дл или 3,45 ммоль/л). В целом за время наблюдения снижение содержания ХС ЛПНП в группе аторвастатина по сравнению с плацебо составило 38%. Однако авторы не исключают, что плейотропные эффекты аторвастатина также оказали благоприятное влияние на результаты исследования [22, 32].

Таким образом, аторвастатин – это высокоэффективный и безопасный препарат, позволяющий существенно улучшить показатели липидного обмена и прогноз у больных с различной сердечно-сосудистой патологией. Важно подчеркнуть, что доказательства клинической эффективности получены в исследованиях с применением оригинального аторвастатина (Липримар®, Pfizer, США). Однако для достижения максимальных результа-

тов необходимо применение препарата в адекватных дозах. Согласно данным клинических исследований и мнению европейских (European Society of Cardiology 2011) экспертов, последних американских (American College of Cardiology/American Heart Association, 2013) и британских (National Institute for Health and Care Excellence, 2014) рекомендаций по коррекции липидного профиля, применение аторвастатина в дозе 10–20 мг/сут относится к эффективной и доказательно обоснованной терапии для первичной профилактики у пациентов без ИБС. Пациенты высокого и очень высокого риска, особенно после перенесенного инфаркта или инсульта, требуют более интенсивной статинотерапии. В этой ситуации применение аторвастатина в дозе менее чем 40–80 мг/сут при условии хорошей переносимости считается не оправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное увеличение частоты использования статинов стало возможным благодаря их высокой липидснижающей активности, способности оказывать влияние на снижение риска ССО. Одним из наиболее широко применяемых в мире и хорошо изученных статинов является аторвастатин, об этом свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализов. Доказательства эффективности аторвастатина в снижении риска острых коронарных событий и частоты развития инсульта существенно расширяют возможности применения препарата в повседневной клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, 326: 1423-1427.
- Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atherosclerosis*, 2003, 4: 3-8.
- Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol*, 2004, 93(1): 31-9.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipidlowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291(9): 1071-80.
- Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation*, 2004, 110: 1061-1068.
- Nissen S, Nicholls S, Sipahi I. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial. *JAMA*, 2006, 295: 1556-1565.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 2004, 109(23): 39-43.
- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*, 1996, 348: 1079-82.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J*, 2003, 24: 225-48.
- Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2000, 321: 1-5.
- La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. *JAMA*, 1999, 282: 2340-6.
- Athyros V, Papageorgiou A, Mercouris B. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREACE study. *Current Medical Research Opinion*, 2002, 18(4): 220-228.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437-2445.
- Недогода С.В. Почему аторвастатин имеет преимущества в «ограничительных» списках? *PMJ*, 2010, 10: 638-641.
- Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: CD008226.
- Агеев Ф.Т. Аторвастатин: классические исследования и их современная интерпретация. Доказательная база аторвастатина для практического врача. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2015, 2: 26-30.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA*, 2001, 285: 1711-18.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(8): 1405-1410.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol*, 2004, 94: 1107-12.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 20-28.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Н.В. РОМАНОВА, И.В. ЖИРОВ, д.м.н.

Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Москва

МЕСТО МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА

В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С начала 1960-х гг. бета-адреноблокаторы занимают одно из ведущих мест в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказано положительное влияние бета-адреноблокаторов в отношении заболеваемости и смертности [1]. Роль бета-адреноблокаторов в современной кардиологии переоценить сложно. По результатам метаанализа 18 РКИ лечение бета-адреноблокаторами пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировалось со снижением риска инсульта на 29%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 7% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 29% [2]. В комбинации с иАПФ, антиагрегантами и статинами бета-адреноблокаторы позволили снизить смертность при остром коронарном синдроме на 90% [3].

Ключевые слова:

сердечно-сосудистые заболевания

бета-адреноблокаторы

Метопролола тартрат

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бета-адреноблокаторы применяют для лечения целого ряда заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность. Кроме того, бета-адреноблокаторы широко используют для профилактики и лечения аритмий. Согласно рекомендациям АНА/ESC наивысший уровень доказательности (IA) имеет назначение бета-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда, с целью снижения риска внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда и улучшения выживаемости. Также наивысший уровень доказательности присвоен бета-адреноблокаторам в лечении систолической ХСН. Среди данной группы препаратов положительное влияние на прогноз больных ХСН доказано только для метопролола, карведилола, бисопролола и небиволола [4–7]. В лечении острого коронарного синдрома также нельзя обойтись без бета-адреноблокаторов. Данная группа препаратов в остром периоде инфаркта миокарда используется для профилактики и лечения аритмий, снижения риска внезапной смерти, уменьшения болевого синдрома и ограничения зоны инфаркта. Однако не все препараты из группы бета-адреноблокаторов положительно влияют на прогноз. Так, бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) в меньшей степени влияют на ЧСС и способствуют увеличению периферического сосудистого сопротивления, что в значительной степени ослабляет их положительные эффекты [8]. Бета-адреноблокаторы с ВСА не оказывают положительного влияния на прогноз

пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и не улучшают выживаемость больных ХСН [9, 10]. Результаты нескольких исследований показывают, что применение бета-адреноблокаторов может повысить риск развития сахарного диабета и вызвать нарушения липидного обмена [11]. Так как отрицательные метаболические эффекты при приеме бета-адреноблокаторов осуществляются посредством блокады бета₂-адренорецепторов [12], применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов позволяет минимизировать влияние на углеводный и липидный обмен. Принимая во внимание вышесказанное, при выборе препарата предпочтение должно отдаваться кардиоселективным бета-адреноблокаторам, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Именно эти препараты, сохраняя все положительные свойства бета-адреноблокаторов, существенно реже дают побочные эффекты со стороны сосудов, бронхов, почек и поджелудочной железы, а также имеют меньший спектр противопоказаний [1]. В нашей стране широкое распространение получил липофильный кардиоселективный бета-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности Метопролола тартрат [13]. В настоящем обзоре суммированы данные по использованию Метопролола тартрата («ЭГИС», Венгрия) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Позиция бета-адреноблокаторов в лечении АГ до настоящего времени дискутируется в международных рекомендациях, однако Европейским обществом кардиологов они отнесены к препаратам первого ряда [14]. Эффективность Метопролола тартрата в лечении АГ достаточно хорошо изучена. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study) сравнивалось влияние Метопролола тартрата и

тиазидных диуретиков на риск сердечно-сосудистых событий у 3 234 пациентов с АГ. В исследование были включены мужчины в возрасте 40–64 лет, средний срок наблюдения составил 5 лет. Среди пациентов, которые получали метопролол, наблюдалось снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) на 24% (95% ДИ 0,58–0,98). Важно отметить, что пациенты, у которых в исследовании наблюдались сердечно-сосудистые события ($n = 255$), по исходным характеристикам не отличались от общей популяции больных в исследовании. Отсутствие достоверных различий между группами в уровне достигнутого артериального давления говорит о том, что польза от приема метопролола не только заключается в снижении артериального давления, но и, вероятно, обусловлена другими его эффектами [15].

Эффективность метопролола в лечении АГ продемонстрирована в отечественных работах. В.И. Подзолков и соавт. [16] оценивали эффективность Метопролола тартрата в дозе 100 мг/сут с помощью суточного мониторинга артериального давления у больных АГ. Через 12 нед. среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление снизилось на 16,6 и 13,1% соответственно. Монотерапия оказалась эффективной у 75% больных.

Среди пациентов, которые получали метопролол, наблюдалось снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) на 24% (95% ДИ 0,58–0,98)

М.Р. Тинчурина и А.С. Галявич [17] изучали эффективность Метопролола тартрата у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД). По результатам 12-месячной терапии метопрололом у 26 больных с изолированной АГ и 25 больных с АГ и СД 2-го типа достигнуто достоверное снижение артериального давления. Было отмечено, что в группе больных СД 2-го типа препарат оказывал более выраженное антигипертензивное действие, целевого уровня артериального давления достигли 19,2 и 41,7% больных соответственно. Кроме того, терапия метопрололом не вызывала нежелательных эффектов со стороны липидного и углеводного обмена.

Среди отечественных исследований можно выделить работу, которую выполнили Ю.В. Лукина и соавт. [18]. В перекрестном рандомизированном исследовании, включавшем 30 больных мягкой и умеренной АГ, сравнивалась клиническая эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия – тартрата (Метопролола тартрат ретард, «ЭГИС») и сукцината (Беталок ЗОК, «Астра Зенека»). Согласно дизайну исследования каждый из пациентов поочередно проходил 6-недельное лечение Метопролола тартратом ретард и Беталоком ЗОК в дозе 50–100 мг/сут. При монотерапии ретардной формой Метопролола тартрата и Метопролола сукцината в течение 6 нед. целевого уровня артериального дав-

ления удалось достичь у 56 и 48% больных соответственно. Различия в эффективности гипотензивного действия двух препаратов оказались недостоверными ($p > 0,05$). Побочные эффекты наблюдались чаще при лечении Метопролола сукцинатом ($p = 0,003$), однако не носили серьезный характер. Таким образом, было показано, что ретардная форма Метопролола тартрата не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата Метопролола сукцинат пролонгированного действия.

По результатам исследования Ю.Н. Серенко с соавт. [19] применение Метопролола тартрата ретард в дозе 100–300 мг (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) способствовало достижению целевого уровня АД по данным офисного измерения у 93,6% пациентов, а по данным суточного мониторинга АД – у 84,9% больных.

Таким образом, метопролол может использоваться в лечении АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинаций антигипертензивных препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В лечении больных со стабильной стенокардией и инфарктом миокарда бета-адреноблокаторы являются сегодня препаратами первого ряда, что обусловлено их высокой антиангинальной активностью, доказанной пользой в отношении профилактики осложнений ИБС: повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти. Эффективность Метопролола тартрата в лечении ИБС безоговорочно доказана множеством крупных рандомизированных исследований. В клинических исследованиях APSIS и IMAGE показана высокая антиангинальная эффективность метопролола в лечении стабильной стенокардии [20, 21].

В исследовании GMT (Goteborg Metoprolol Trial) назначение метопролола в первые часы острого ИМ уменьшало зону повреждения и снижало частоту желудочковых аритмий. В исследование вошли 1 395 пациентов с острым ИМ в возрасте 47–75 лет, срок наблюдения составил 3 мес. В результате исследования метопролол снизил уровень летальности среди больных высокого риска после ИМ на 50%. Особенно эффективным метопролол был у пациентов с сердечной недостаточностью [22].

Долгосрочный прогноз пациентов, перенесших ИМ, оценивался в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Study). Через 11–18 дней после перенесенного ИМ 154 пациента были рандомизированы в основную группу, 147 – в контрольную. В основной группе пациенты получали метопролол по 50 мг 3 раза в день в первые 3 дня лечения, далее по 100 мг/сут в течение 3 лет. В группе метопролола общая смертность за 3 года была меньше на 34%, от ИБС – на 23%. Количество нефатальных повторных ИМ среди пациентов, получавших метопролол, было меньше на 44%, случаев внезапной смерти – на 59%, у больных значительно реже наблюдались желудочковые нарушения ритма [23].

Эффективность метопролола не зависит от соли, входящей в его состав. J. Herlitz et al. [24] сопоставили результаты применения Метопролола тартрата и сукцината у 2 186 больных ИМ. Применение данных препаратов привело к достоверному снижению 5-летней смертности на 34% ($p = 0,003$ и $p < 0,0001$ соответственно) по сравнению с таковой у пациентов, не получавших бета-адреноблокаторы. В международных рекомендациях метопролол обозначен как средство выбора с целью вторичной профилактики, которое назначается внутрь с первых суток ИМ тем пациентам, у которых нет признаков сердечной недостаточности и высокого риска развития кардиогенного шока (класс 1B).

В отечественной работе Э.В. Кулешова и соавт. [25] оценивали антиангинальное и антиишемическое действие Метопролола тартрата у больных стенокардией напряжения II–III функционального класса. Пациентам проводили пробу с нагрузкой на велоэргометре до и после 2-недельной терапии Метопролола тартратом в дозе 50–100 мг/сут. В результате лечения число приступов стенокардии снизилось более чем вдвое. Подтверждением антиишемической эффективности препарата служило достоверное увеличение выполненной нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST. Таким образом, была показана высокая антиангинальная и антиишемическая активность Метопролола тартрата.

В международных рекомендациях метопролол обозначен как средство выбора с целью вторичной профилактики, которое назначается внутрь с первых суток ИМ тем пациентам, у которых нет признаков сердечной недостаточности и высокого риска развития кардиогенного шока (класс 1B)

Серьезную проблему представляет лечение ИБС у больных с бронхообструктивным синдромом, где применение бета-адреноблокаторов может увеличить степень обструкции. В работе О.А. Цветковой и соавт. [26] показана эффективность и безопасность Метопролола тартрата у больных ИБС, сочетавшейся с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период ремиссии. Доза препарата составляла от 25 до 100 мг, длительность лечения – 8 нед. Терапия Метопролола тартратом привела к снижению частоты приступов стенокардии, уменьшению степени депрессии сегмента ST и числа наджелудочковых и желудочковой экстрасистол. Ухудшения показателей бронхиальной проходимости выявлено не было. Только у 5 из 36 больных было отмечено небольшое снижение ОФВ₁ (<10%), которое не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями.

Резюмируя вышесказанное, использование метопролола в лечении пациентов с ИБС позволяет улучшить качество жизни больных, уменьшая частоту приступов стенокардии и увеличивая толерантность к физическим нагрузкам. Длительный прием препарата снижает риск развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и в конечном итоге улучшает выживаемость пациентов.

МЕТОПРОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Первой работой по изучению применения бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН стало исследование MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group). В нем 383 пациента с фракцией выброса не более 20% (III–IV ФК) получали Метопролола тартрат в дозе 100–150 мг ($n = 194$) или плацебо ($n = 189$). Через 18 мес. лечения метопрололом была отмечена выраженная тенденция к снижению уровня летальности на 34% ($p = 0,058$), выявлено достоверное снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни по сравнению с плацебо ($p = 0,04$) [27]. Позднее эффективность Метопролола сукцината при сердечной недостаточности была подтверждена в исследовании MERIT-HF [28], в которое вошел 3 991 больной со стабильной ХСН и фракцией выброса левого желудочка менее 40%. В исследовании было выявлено достоверное снижение общей смертности на 34% ($p = 0,00009$), частоты внезапной смерти – на 41% ($p = 0,0002$) и смерти вследствие прогрессирования ХСН – на 49% ($p = 0,0023$). Кроме того, метопролол вызывал снижение числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности ($p < 0,001$), и их длительности ($p < 0,001$). Вопрос о том, одинакова ли клиническая эффективность метопролола тартрата и сукцината при лечении ХСН, возник после того, как были опубликованы результаты исследования COMET [29], в котором эффективность Метопролола тартрата на течение и исход у больных ХСН с фракцией выброса менее 35% сравнивалась с карведилолом. По результатам исследования летальность оказалась ниже в группе карведилола (34 против 40%, $p = 0,0017$). Однако клиническое значение этого исследования неоднозначно. Использованные дозы Метопролола тартрата (в среднем 85 мг) и режим приема не обеспечивали одинаковое с карведилолом урежение частоты сердечных сокращений, т. е. запланированную одинаковую степень блокады бета-адренорецепторов. Следовательно, можно полагать, что исследование COMET продемонстрировало преимущество карведилола, по-видимому в оптимальной дозировке, над Метопролола тартратом в неоптимальной дозе [30]. Несмотря на это, после анализа результатов исследований MERIT-HF и COMET экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по бета-адреноблокаторам и всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован только Метопролола сукцинат замедленного высвобождения [31–33].

До настоящего времени вопрос о роли соли в составе препарата остается предметом дискуссий. Независимо от соли, входящей в состав препарата, перед всасыванием она растворяется, и активным веществом является исключительно сам метопролол, а соль определяет лишь его фармакокинетические параметры [34]. При сравнении плазменной концентрации и бета-блокирующего эффекта после однократного приема Метопролола сукцината в дозе 100 или 200 мг и Метопролола тартрата немедлен-

ного высвобождения в дозе 50 мг 2 раза в сутки последний обеспечивал максимальный уровень активного вещества в плазме и гемодинамический и клинический эффект, подобный тому, который наблюдался при приеме 200 мг Метопролола сукцината [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность Метопролола тартрата по влиянию на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний показана в ряде крупных плацебо-контролируемых исследований и не вызывает сомнений. Среди препаратов метопролола хорошо себя зарекомендовал Метопролола тартрат

(«ЭГИС», Венгрия). Данный препарат обладает хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности при длительном приеме. В целом ряде работ продемонстрирована высокая эффективность Метопролола тартрата при лечении АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинаций антигипертензивных препаратов. Метопролола тартрат обладает выраженным антиангинальным и антиишемическим эффектом, что позволяет его широко применять в лечении больных ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, где главной целью назначения метопролола является профилактика повторных сердечно-сосудистых событий, внезапной смерти и улучшение выживаемости пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С.Н., Косицина И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? *Кардиология*, 2005, 45(4): 98-101.
2. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 1997, 277: 739-745.
3. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004, 109: 745-749.
4. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999, 353: 2001-2007.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1349-1355.
6. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*, 2005, 112: 2426-2435.
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005, 26 (3): 215-225.
8. Prichard BN. Pharmacologic aspects of intrinsic sympathomimetic activity in beta-blocking drugs. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 13F-17F.
9. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 318: 1730-173.
10. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1659-1667.
11. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*, 1998, 11: 1258-1265.
12. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*, 2007, 120: 10-27.
13. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs*, 1986, 31(5): 376-429.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013, 34: 2159-2219.
15. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension*, 1991, 17: 579-88.
16. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность бета-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью. *Росс. кардиол. журнал*, 2000, 4: 41-44.
17. Тинчурина М.Р., Галаянц А.С. Опыт применения бета-адреноблокатора метопролола у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом. *Кардиоваск. терапия и профилактика*, 2004, 3(1): 24-30.
18. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – метопролола тартрата ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2005, 1(3): 35-40.
19. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. с соавт. Антигипертензивная эффективность метопролола-ретарда (метопролола тартрат ретард) у больных мягкой и умеренной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «Prolonger»). *Украинский кардиологический журнал*, 2005, 2: 35-41.
20. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(2): 311-6.
21. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. Angina Prognosis study in Stockholm. *Cardiologia*, 1995, 40(12 Suppl 1): 301.
22. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1983, 67(6 Pt 2): 126-32.
23. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5(6): 1428-37.
24. Herlitz J, Delborg M et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1999, 13: 127-135.
25. Кулешова Э.В., Лоховичина Н.Л., Цай Н.В. Антиангинальная и антиишемическая активность Метопролола тартрата у больных стенокардией напряжения. *Клин. фармакол. терапия*, 2001, 1: 85-87.
26. Цветкова О.А. Безопасность лечения селективным бета-блокатором метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиоваск. терапия и профилактика*, 2003, 2(6): 58-61.
27. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, 1993, 342(8885): 1441-6.
28. Hjalmarson A, Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. *Basic Res Cardiol.*, 2000, 95 Suppl 1: 198-103.
29. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362(9377): 7-13.
30. McBride BF, White CM. Critical differences among beta-adrenoreceptor antagonists in myocardial failure: debating the MERIT of COMET. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(1): 6-24.
31. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*, 2004, 25(15): 1341-62.
32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(15): e1-e90.
33. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата. *Фарматека*, 2006, (19): 14-9.
34. Kukin ML, Mannino MM, Freudenberger RS et al. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(1): 45-50.

Н.А. ЦАРЕВА, к.м.н., С.Н. АВДЕЕВ, д.м.н., профессор
Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

РИОЦИГУАТ – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Легочная гипертензия (ЛГ) – это прогрессирующее и потенциально опасное жизнеугрожающее заболевание. Целый ряд различных заболеваний может быть ассоциирован с патологическим увеличением среднего давления в легочной артерии, поэтому ЛГ является весьма разнообразной клинической единицей. Патофизиология ЛГ чрезвычайно многогранна и сложна. Иногда ЛГ инициируется факторами, лежащими в основе иных заболеваний. Причинами или процессами, которые часто играют ключевую роль в развитии ЛГ, могут быть генетическая предрасположенность, дисфункция эндотелия, вазоконстрикция, пролиферация, тромбоз, воспаление, инфекция вирусом иммунодефицита человека. Точный механизм плексогенной легочной артериопатии не совсем понятен. Однако центральная роль отводится легочной эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова:

легочная гипертензия
медикаментозная терапия
риоцигуат

Довольно часто большинство пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) характеризуются бессимптомным течением длительное время, но даже при выявлении некоторых симптомов они часто могут быть характерны для многих других, в т. ч. сопутствующих, заболеваний. Медиана времени от момента появления симптомов до подтверждения диагноза составляет 14 мес. Первыми симптомами часто являются повышенная утомляемость и диспноэ при физической нагрузке. По мере прогрессирования заболевания симптомы становятся более явными и несколько более специфичными. Одышка может отмечаться уже при незначительных физических нагрузках и в состоянии покоя. Также присутствуют: сердцебиение, боль в груди, синкопальные и пресинкопальные состояния. На поздних стадиях отмечаются периферические отеки, асцит, пастозность конечностей. В конце концов без подходящего лечения пациент умирает, часто от правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. Для характеристики тяжести ЛГ используется функциональная классификация (Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ) – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения. При этом если больные с I функциональным классом (ФК) по ВОЗ характеризуются практически асимптоматичным течением заболевания и обычная физическая активность не вызы-

вает появления симптоматики, то пациенты с IV ФК по ВОЗ характеризуются наличием таких симптомов, как одышка или слабость, уже в состоянии покоя [3].

ЛГ определяется как увеличение среднего давления в легочной артерии (ср. ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое при оценке методом катетеризации правых отделов сердца. Научные данные, которые доступны сегодня, свидетельствуют о том, что нормальные значения ср. ДЛА составляют 14 ± 3 мм рт. ст., верхняя граница нормы – примерно 20 мм рт. ст. Клиническое значение показателя ср. ДЛА в интервале 21–24 мм рт. ст. в настоящее время не определено. Пациентов, у которых определяется ДЛА в данном интервале, необходимо тщательно наблюдать, особенно если они находятся в группе риска развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), например, пациенты с заболеванием соединительной ткани и др. Из-за отсутствия надежных данных о том, какие уровни ср. ДЛА или ЛСС при физической нагрузке имеют прогностическое значение, такая нозологическая единица, как «ЛГ при нагрузке», не может быть определена и не должна использоваться. Термин «легочная артериальная гипертензия» описывает группу пациентов с ЛГ, которые гемодинамически характеризуются наличием прекапиллярной формы ЛГ, определяемой при давлении заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС более 3 единиц по Вуду, при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) или других редких заболеваний. С учетом различных комбинаций гемодинамических параметров ДЛА, ДЗЛК, сердечного выброса, диастолического градиента давления (ДГД) и ЛСС, полученных при стабильном клиническом состоянии пациента, приведены различные гемодинамиче-

ские определения ЛГ (табл. 1) в соответствии с современной классификацией ЛГ (рис. 1).

Диагноз ХТЭЛГ базируется на данных, полученных как минимум после 3 мес. эффективной антикоагулянтной терапии, чтобы дифференцировать данное состояние от подострой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При этом ср. ДЛА должно быть ≥ 25 мм рт. ст.; при ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст. отмечено несоответствие дефектов перфузии при сканировании легких и специфические диагностические признаки для ХТЭЛГ, наблюдаемые при мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии, магнитно-резонансной томографии или обычной легочной ангиографии, такие как кольцевые стенозы, сплетения/трещины и тотальные хронические окклюзии [4, 5].

Сегодня внимание мирового научного сообщества сосредоточено на медикаментозных методах лечения ЛГ, особенно ЛАГ и ХТЭЛГ (рис. 1). ЛАГ – жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся увеличением ЛСС по причине прогрессирования сосудистого ремоделирования, которое может в итоге привести в правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти [6]. ХТЭЛГ характеризуется обструкцией легочных сосудов резидуальными организованными тромбами, что так же, как и в случае с ЛАГ, приводит к увеличению ЛСС, прогрессированию ЛГ и правожелудочковой сердечной недостаточ-

Таблица 1. Гемодинамические параметры ЛГ (все значения указаны при измерении в состоянии покоя) [4, 5]

Определение	Характеристики	Клиническая группа(ы) ¹
Легочная гипертензия	ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие заболеваний легких 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛК > 15 мм рт. ст.	2. ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца 5. ЛГ с неясными и/или мультифакториальными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДГД < 7 мм рт. ст. и/или ЛСС ≤ 3 единиц по Вуду	
Комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ	ДГД ≥ 7 мм рт. ст. и/или ЛСС > 3 единиц по Вуду	

Примечание. ср. ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; ДГД – диастолический градиент давления (диастолическое ДЛА – среднее ДЗЛК); ЛГ – легочная гипертензия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.
¹ В соответствии с классификацией (рис. 1).

Рисунок 1. Полная клиническая классификация ЛГ [4, 5]

1. Легочная артериальная гипертензия 1.1. Идиопатическая 1.2. Наследуемая 1.2.1. BMPR2-мутация 1.2.2. Другие мутации 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальная гипертензия 1.4.4. Врожденное заболевание сердца (таблица 6) 1.4.5. Шистосомоз 1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз 1'.1. Идиопатическая 1'.2. Наследуемая 1'.2.1. EIF2AK4-мутация 1'.2.2. Другие мутации 1'.3. Индуцированная приемом лекарств, токсинов или радиацией 1'.4. Ассоциированная с: 1'.4.1. заболеванием соединительной ткани 1'.4.2. ВИЧ-инфекцией 1''. Стойкая легочная гипертензия новорожденных	2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца 2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка 2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/приобретенная обструкцияносящего/выносящего тракта левых отделов сердца и врожденные кардиомиопатии 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен	3. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких или/и гипоксии 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальная болезнь легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Развивающиеся (внутриутроб.) заболевания легких (веб-таблица III)	4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие обструкции легочной артерии 4.1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия 4.2. Другие обструкции легочной артерии 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие интраваскулярные опухоли 4.2.3. Артериит 4.2.4. Врожденные сужения легочных артерий 4.2.5. Паразиты (hydatidosis)	5. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами 5.1. Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2. Системные нарушения: саркоидоз, легочный гистициоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз 5.3. Метаболические нарушения: гликогеноз, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы 5.4. Другие: легочная опухолевая тромбоцитическая микроангиопатия, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (with/without dialysis), сегментарная легочная гипертензия
---	---	--	---	---

ности. Пациенты с ХТЭЛГ, как правило, имеют неблагоприятный прогноз, если они не начали лечение на ранних этапах [7].

ЛАГ считается редким заболеванием, распространенность которого, по разным данным, варьирует. Самая низкая оценка распространенности ЛАГ и идиопатической ЛАГ составляет 15 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно. Самая низкая оценка инцидентности ЛАГ составляет 2,4 случая на 1 млн взрослой популяции в год. В Европе распространенность и инцидентность ЛАГ находится в диапазоне 15–60 пациентов на 1 млн популяции и 5–10 случаев на 1 млн в год соответственно [4, 8]. В испанском Регистре ЛГ распространенность и инцидентность ХТЭЛГ составила 3,2 случая на 1 млн и 0,9 случая на 1 млн популяции в год соответственно. Даже если распространенность ХТЭЛГ у выживших пациентов после острой ТЭЛА составила 3,8%, истинные цифры инцидентности ХТЭЛГ после острой ТЭЛА ниже и варьируются в пределах 0,5–2%. В международном регистре ХТЭЛГ у 74,8% пациентов в анамнезе была острая ТЭЛА [4, 9]. По некоторым данным, кумулятивная инцидентность (частота) ХТЭЛГ в течение первых 2 лет после симптомной ТЭЛА составляет 0,1–9,1% [4, 10].

В Российской Федерации по состоянию на март 2016 г. для терапии ЛГ одобрены следующие препараты: бозентан, амбризентан, мацитентан – эндотелиновый путь; силденафил, риоцигуат – путь NO; ингаляционный илопрост – путь простациклина

В основе лечения некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ (в частности, неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ)) лежит медикаментозная терапия. В мировой практике изучается значительное количество препаратов для лечения различных форм ЛГ. Лекарственная терапия ЛГ специфическими препаратами направлена в основном на вазодилатацию легочного артериального русла путем воздействия на важнейшие молекулярные пути регуляции сосудистого тонуса: эндотелиновый путь, путь оксида азота (NO) и путь простациклина [11].

В Российской Федерации по состоянию на март 2016 г. для терапии ЛГ одобрены следующие препараты: бозентан, амбризентан, мацитентан – эндотелиновый путь; силденафил, риоцигуат – путь NO; ингаляционный илопрост – путь простациклина [12]. Все 6 препаратов одобрены для лечения некоторых видов ЛАГ (группа 1 по классификации ВОЗ). У риоцигуата и ингаляционного илопроста в показаниях к применению также прописана возможность использования и при ХТЭЛГ: риоцигуат – «хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ (неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения)»; ингаляционный илопрост – «легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности

хирургического лечения». Примечательно также, что у риоцигуата и мацитентана – наиболее новых препаратов, одобренных в России, в показаниях к применению прописана возможность не только моно-, но и комбинированной терапии. Для риоцигуата (ЛАГ): «в монотерапии, либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами». Для мацитентана (ЛАГ): «для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации» [12–15].

Несмотря на то что на сегодняшний день в практике российского клинициста доступен целый спектр препаратов для лечения ЛАГ, выбор терапии для конкретного пациента остается весьма непростой задачей [1, 2, 12]. В 2016 г. были опубликованы результаты сетевого метаанализа таргетной терапии ЛАГ [16]. Были проанализированы результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (4 465 пациентов). Проведено 15 head-to-head-сравнений (5 прямых, 10 непрямых). Изучалось 10 препаратов для лечения ЛГ: берапрост, бозентан, амбризентан, варденафил, трепростинил, риоцигуат, тадалафил, мацитентан, селексипаг, силденафил. Конечной точкой настоящего анализа было клиническое ухудшение. Данная комбинированная конечная точка определялась как возникновение одного из шести различных событий/состояний: смерти, трансплантации легких, межпредсердной фистулизации (inter-atrial fistulisation), госпитализации по поводу декомпенсации ЛАГ, начала новой терапии или ухудшения ФК по ВОЗ. Как и следовало ожидать, почти все значения отношения шансов, установленных для прямых сравнений против плацебо, были в пользу активного лечения на уровне статистической значимости. Но представляется более интересным тот факт, что ни одно из 10 head-to-head непрямых сравнений между препаратами активного лечения не показало статистически достоверной разницы. Результаты демонстрируют, что данные 5 классов ЛАГ-специфических препаратов эффективнее, чем прием плацебо, и при этом нет существенной разницы в эффективности по сравнению друг с другом. В данном контексте выбор лечения для индивидуального пациента является достаточно сложной задачей. В целом вывод, который следует из данного анализа, в некоторой степени расстраивает, потому что в течение последнего десятилетия разработаны многочисленные препараты для лечения ЛАГ, но при этом не наблюдается значимого улучшения в эффективности с течением времени. Единственным исключением из этого отсутствия различия, возможно, было представлено: с точки зрения уменьшенной эффективности – простаноидами, которые показали менее благоприятный профиль эффективности в сравнении с другими препаратами; с точки зрения увеличенной эффективности – стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) [16]. Следует обратить внимание, что ингаляционный илопрост – простанод, который одобрен в России, не вошел в данный сетевой метаанализ [12, 16].

Выбор того или иного препарата для моно- или комбинированной (стартовой или последовательной) терапии ЛАГ описывается в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респиратор-

ного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. В данном документе также подробно описан алгоритм лечения ЛАГ, основанный на т. н. цели-ориентированном подходе к терапии [4, 5]. Действующим, актуальным и достаточно детальным документом также являются рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (CHEST) 2014 г. Здесь описаны данные, касающиеся фармакотерапии ЛАГ у взрослых [17]. Необходимо учитывать, что в реальной клинической практике при выборе ЛАГ-специфического препарата возможно рационально основываться на действующих инструкциях, системных обзорах и метаанализах, современных рекомендациях, а также результатах клинических исследований, в т. ч. и главным образом на РКИ. Некоторые основные и важные результаты исследований препаратов для терапии ЛАГ кратко изложены в Европейских и Американских рекомендациях [4, 5, 17]. Однако необходимо учитывать также индивидуальные особенности каждого пациента с ЛАГ, его ответ на терапию, нежелательные явления, сопутствующую терапию и коморбидность, а также целый ряд иных факторов.

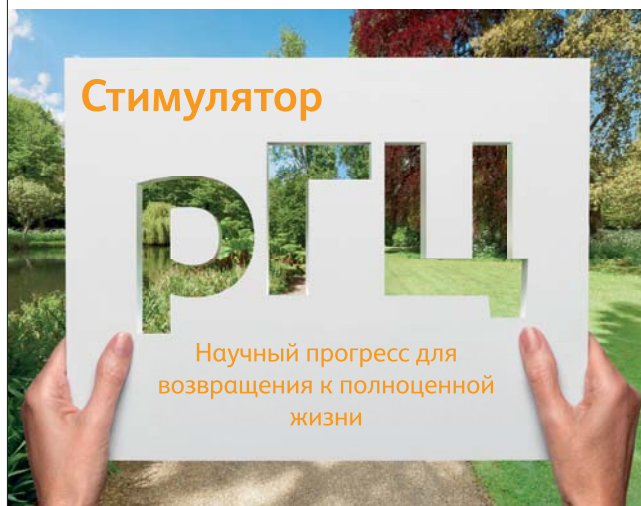
Что касается ХТЭЛГ, то выбор медикаментозной терапии (в тех случаях, когда необходима именно медикаментозная терапия) кажется несколько проще, чем при ЛАГ. Кроме того, соответствующих РКИ было проведено гораздо меньше. Например, силденафил изучался в двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном РКИ с участием 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ продолжительностью 12 нед. Первичной конечной точкой была динамика в дистанции 6-минутной ходьбы (Д6МХ). Вторичные конечные точки включали изменения в классе по ВОЗ, кардиопульмональную гемодинамику, оценку качества жизни и NT-proBNP. Все пациенты были переведены в открытую фазу в конце исследования, также было предложено повторить оценку к концу 12-го мес. В этом исследовании не наблюдалась статистически значимая разница между группами по первичной конечной точке. Однако значимые улучшения наблюдались в классе по ВОЗ и ЛСС. Несмотря на то что данное исследование не обладало достаточной мощностью для оценки первичной конечной точки, подчеркиваются благоприятные эффекты силденафила по некоторым вторичным конечным точкам спустя 3 нед. и 12 мес. [18].

Несмотря на то что на сегодня в практике российского клинициста доступен целый спектр препаратов для лечения ЛАГ, выбор терапии для конкретного пациента остается весьма непростой задачей

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT изучался бозентан у 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ (>6 мес. после ЛЭЭ). В этом исследовании были 2 независимые копримарные конечные точки: изменение ЛСС в процентах от исходного и изменение Д6МХ от исходного уровня после



Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Адемпас
риоцигуат

АДЕМПАС. Краткая инструкция.

Международное непатентованное наименование: риоцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. Показания к применению: – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ, в том числе неоперабельная ХТЭЛГ и персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или протанодидами), в том числе идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. Способ применения и дозы: Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 1,0 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпаса составляет 7,5 мг. Противопоказания: повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, такими, как силденафил, варденафил, тадалафил, или с препаратами группы неселективных ингибиторов ФДЭ, такими как дитридазол и теофиллин; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). С осторожностью: Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносу-прессивный препарат циклоспорин А; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс B); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). Побочное действие: Очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – газроэнтрит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфония, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровоизлияние, носовое кровотечение, заложенность носа. Регистрационный номер: ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 30.03.2016. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РЛЦ – растворимая гуанилат циклаза.

Материал для специалистов здравоохранения

LRJ.SM.11.2014.0133

АО «БАЙЕР», 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202, www.pharma.bayer.ru

16 нед. лечения бозентаном или плацебо. Вторичные конечные точки включали изменения от исходного уровня ФК по ВОЗ и другие гемодинамические параметры. В результате был показан статистически значимый эффект лечения в группе бозентана по сравнению с плацебо по ЛСС – 24,1% от исходного (95% доверительный интервал (ДИ) -31,5% до -16,0%; $p < 0,0001$). Средний эффект лечения по Д6МХ составил +2,2 м (95% ДИ -22,5 до 26,8 м; $p = 0,5449$). Данное исследование показало положительный эффект лечения бозентаном на гемодинамику у данной популяции пациентов. Однако не было улучшений по переносимости физических нагрузок [19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR изучался ингаляционный илопрост у 203 пациентов с некоторыми формами тяжелой ЛАГ и ХТЭЛГ (ФК по NYHA III или IV). Примечательно, что в данной популяции примерно четверть – 57 пациентов имели неоперабельную ХТЭЛГ. Первичная конечная точка считалась достигнутой, если после 12 нед. ФК по NYHA и Д6МХ улучшились как минимум на 1 класс и как минимум на 10% соответственно при отсутствии клинического ухудшения согласно с заранее определенными критериями и смерти. По первичной конечной точке был показан значимый эффект лечения в пользу илопроста ($p = 0,007$). Данное большое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность ингаляционного илопроста при лечении тяжелой первичной ЛГ, некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ [20].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMBER-I изучался амбризентан у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Данное исследование должно было включить 160 пациентов, чтобы обеспечить оценку, по крайней мере, 72 пациентов re-treatment, основываясь на 10% частоте выбытия. Однако в исследовании было набрано и рандомизировано всего лишь 33 пациента с ХТЭЛГ. Первичная конечная точка в исследовании: изменение в Д6МХ от исходного к концу 16-й нед. Статистического анализа для первичной конечной точки не проводилось. Спектр вторичных конечных точек в исследовании AMBER-I включал: изменение в ЛСС по сравнению с исходным уровнем к концу 16 нед.; изменение ФК по ВОЗ, одышки по Боргу и целый ряд других показателей. Ни для одной вторичной конечной точки не был выполнен статистический анализ. Исследование завершено [21].

Мацитентан по состоянию на март 2016 г. изучается у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 24-недельном исследовании MERIT-1. Исследование должно набрать 78 пациентов согласно критериям включения. Первичная конечная точка – ЛСС в состоянии покоя к концу 16 нед., выраженная в процентах от базового уровня ЛСС в состоянии покоя. Вторичные конечные точки, которые предлагается оценивать: изменение к концу 24 нед. от исходного уровня в переносимости физических нагрузок, оцененной при Д6МХ; изменение к концу 24 нед. от исходного уровня в индексе диспноэ по Боргу после проведения теста с 6МХ; пропорция пациентов с

ухудшением ФК по ВОЗ от исходного уровня к концу 24 нед. Согласно portalу clinicaltrials.gov, данные настоящего исследования ожидаются в июне 2016 г. [22].

Отдельное внимание в плане лечения ЛАГ и ХТЭЛГ сегодня уделяется относительно новому классу препаратов – стимуляторам рГЦ, доступным представителем которых в РФ является риоцигуат

Что касается риоцигуата, то данный препарат изучался у 261 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ в рандомизированном плацебо-контролируемом 16-недельном исследовании CHEST-1. В этом исследовании риоцигуат значимо улучшил Д6МХ (первичная конечная точка), ЛСС и другие клинические исходы у данных пациентов с ХТЭЛГ [7]. При выборе метода лечения ХТЭЛГ необходимо помнить, что терапией выбора является ЛЭЭ. Медикаментозная терапия при ХТЭЛГ может использоваться лишь в некоторых случаях [4]. Согласно рекомендациям ESC и ERS по диагностике и лечению ЛГ 2015 г., ЛЭЭ при глубокой гипотермии и циркуляторном аресте рекомендована для пациентов с ХТЭЛГ (класс рекомендаций и уровень доказательности – IC). Согласно этому же документу, риоцигуат рекомендован для симптоматичных пациентов, которые были отнесены к группе пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или неоперабельной ХТЭЛГ командой ХТЭЛГ-специалистов, которая включает по крайней мере одного опытного хирурга с опытом проведения ЛЭЭ (класс рекомендаций и уровень доказательности – IB). Также упоминается, что off-label-использование препаратов, одобренных для ЛАГ, может быть рассмотрено для симптоматичных пациентов, которые были отнесены к группе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ командой ХТЭЛГ-специалистов, которая включает по крайней мере одного хирурга с опытом проведения ЛЭЭ (класс рекомендаций и уровень доказательности – IIb B) [4].

Основываясь на некоторых полученных выводах недавно опубликованного сетевого метаанализа таргетной терапии ЛАГ, современных рекомендациях и целом ряде исследований и работ в области ЛАГ и ХТЭЛГ, можно обратить внимание на тот факт, что отдельное внимание в плане лечения ЛАГ и ХТЭЛГ сегодня уделяется относительно новому классу препаратов – стимуляторам рГЦ, доступным представителем которых в РФ является риоцигуат [1, 2, 4–7, 12, 17].

Риоцигуат – представитель новой группы препаратов для лечения ЛГ, обладающий принципиально иным механизмом действия по сравнению, например, с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) или антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ). В норме дилатация легочных сосудов может осуществляться за счет каскада реакций, который вызывает эндогенный NO, вырабатываемый эндотелием сосудов. NO стимулирует рГЦ – фермент, отвечающий за синтез циклического гуанозинмонофосфата

(цГМФ). Внутриклеточный цГМФ играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление. ЛГ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, нарушением синтеза NO и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он sensibilizes рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ [14, 23].

Стимуляторы рГЦ (риоцигуат) также имеют несколько отличный механизм действия в сравнении с ингибиторами ФДЭ-5 (например, силденафилом), несмотря на то что оба класса препаратов влияют на т. н. «NO-путь» [14, 24]. Ингибиторы ФДЭ-5 препятствуют разрушению молекулы цГМФ, тем самым увеличивая содержание последней. У пациентов с ЛГ прием, к примеру, силденафила приводит к расширению сосудов легких и – в меньшей степени – других сосудов. Однако известно, что молекула цГМФ разрушается не только за счет ФДЭ-5, но и за счет активности целого ряда других фосфодиэстераз [25, 26]. Ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, показали положительные эффекты у пациентов с ЛАГ как в краткосрочной, так и в длительной перспективе. Однако их эффекты зависят от присутствия достаточных уровней NO, и некоторые пациенты с хронической ЛГ не отвечают на терапию ингибиторами ФДЭ-5. Эндотелиальная дисфункция при ЛГ приводит к нарушению продукции вазодилаторов, таких как NO и простагландин, и сверхэкспрессии вазоконстрикторов, таких как эндотелин [27]. Значительное количество пациентов с хронической ЛГ не отвечает на терапию силденафилом, что свидетельствует о том, что у данных пациентов продукция эндогенного NO уменьшена до такой степени, что ингибирование деградации цГМФ не оказывает полезные эффекты [26]. По мнению некоторых ученых, примерно половина пациентов не отвечает на терапию ингибиторами ФДЭ-5 из-за низких уровней NO или нарушенной чувствительности рГЦ к NO, что приводит к меньшей продукции цГМФ. Стимуляторы рГЦ могут быть хорошими препаратами для пациентов, которые не отвечают на ингибиторы ФДЭ-5 [28]. В некоторых работах говорится о том, что до 60% пациентов с ЛАГ не отвечают на терапию ингибитором ФДЭ-5 силденафилом, это означает, что легочная продукция цГМФ сильно повреждена [25].

Риоцигуат изучался в нескольких исследованиях III фазы: PATENT-1, PATENT-2; CHEST-1, CHEST-2 [6, 7, 29, 30]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PATENT-1 риоцигуат изучался у 443 пациентов с ЛАГ (идиопатическая, семейная или ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, портальной гипертензией с циррозом печени или приемом аноректиков или амфетаминов). В исследовании принимали участие пациенты, которые не получали ранее ЛАГ-специфического лечения, а также пациенты, которые получали АРЭ или не в/в простаноиды. Первичной конечной точкой было изменение Д6МХ к концу 12-й нед. от

исходного уровня. Вторичные конечные точки включали изменение ЛСС, уровней NT-proBNP, ФК по ВОЗ, времени до развития клинического ухудшения, одышки по Боргу, показателей качества жизни. Оценивалась также безопасность. В результате к концу 12-й нед. Д6МХ увеличилась в среднем на 30 м в группе риоцигуата 2,5 мг-макс. и уменьшилась в среднем на 6 м в группе плацебо (least-squares mean difference, 36 м; 95% ДИ 20–52; $p < 0,001$). Были отмечены значимые улучшения ЛСС ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), ФК по ВОЗ ($p = 0,003$), времени до развития клинического ухудшения ($p = 0,005$) и одышки по Боргу ($p = 0,002$). Наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группах плацебо и риоцигуата 2,5 мг-макс. были обмороки (4 и 1% соответственно). В исследовании PATENT-1 риоцигуат в целом значительно улучшил Д6МХ, так же как ЛСС и некоторые другие вторичные конечные точки эффективности у симптоматических пациентов с ЛАГ, которые ранее не получали специфической терапии или которые ранее получали АРЭ или простаноиды [6]. Кроме того, 396 пациентов из исследования PATENT-1 приняли участие в открытом долгосрочном исследовании PATENT-2, первичной конечной точкой в котором была оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. В итоге длительное лечение риоцигуатом хорошо переносилось пациентами с ЛАГ. Как и в PATENT-1, случаи кровохарканья/легочного кровотечения наблюдались в PATENT-2. Улучшения переносимости физических нагрузок и функциональной способности поддерживались до 1 года лечения; частота годичной выживаемости составила 97%; число выживших пациентов без клинического ухудшения составило 88% через 1 год [29]. Более того, по данным на март 2014 г., двухлетняя выживаемость в PATENT-2 составила 93% [31].

По мнению некоторых ученых, примерно половина пациентов не отвечает на терапию ингибиторами ФДЭ-5 из-за низких уровней NO или нарушенной чувствительности рГЦ к NO, что приводит к меньшей продукции цГМФ. Стимуляторы рГЦ могут быть хорошими препаратами для пациентов, которые не отвечают на ингибиторы ФДЭ-5

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании CHEST-1 риоцигуат изучался у 261 пациента с ХТЭЛГ (неоперабельная ХТЭЛГ или персистирующая/рецидивирующая ЛГ после ЛЭЭ). Первичной конечной точкой было изменение к концу 16-й нед. Д6МХ по сравнению с исходным уровнем. Вторичные конечные точки включали изменения по сравнению с исходным уровнем ЛСС, NT-proBNP, ФК по ВОЗ, времени до развития клинического ухудшения, одышки по Боргу, показатели качества жизни. Также оценивалась безопасность терапии. В результате к концу 16-й нед. Д6МХ увеличилась в среднем на 39 м в группе риоцигуата, в группе плацебо уменьшилась в среднем на 6 м (least-squares mean difference, 46 м; 95% ДИ 25–67; $p < 0,001$). Статистически

значимо уменьшилось ЛСС (least-squares mean difference, -246 дин × сек × см⁻⁵; 95% ДИ -303 до -190; $p < 0,001$). Риоцигуат был также ассоциирован со значительными улучшениями в уровнях NT-proBNP ($p < 0,001$) и ФК по ВОЗ ($p = 0,003$). Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были правожелудочковая сердечная недостаточность (у 3% пациентов в каждой группе) и синкопы (у 2% в группе риоцигуата и у 3% в группе плацебо). В исследовании CHEST-1 в целом риоцигуат значимо улучшал Д6МХ, ЛСС и другие клинические исходы у пациентов с ХТЭЛГ, которые считались неоперабельными или которые имели персистирующую или рецидивирующую ЛГ после ЛЭЭ [7]. Кроме того, 237 пациентов из исследования CHEST-1 приняли участие в открытом длительном исследовании CHEST-2, первичной конечной точкой в котором была оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. В итоге длительная терапия риоци-

гуатом продемонстрировала благоприятный профиль пользы и риска у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ. Как и в исследовании CHEST-1, случаи кровохарканья/легочного кровотечения наблюдались в CHEST-2. Принимая во внимание необходимость осторожного интерпретирования результатов открытых долгосрочных исследований, необходимо отметить, что улучшения Д6МХ и ФК по ВОЗ поддерживались до 1 года лечения; частота годичной выживаемости составила 97%, а у 88% выживших пациентов не наблюдалось клиническое ухудшение по итогам 1 года [30]. Более того, по данным на март 2014 г., двухлетняя выживаемость в CHEST-2 составила 93% [32].

В заключение хотелось бы особо отметить, что стимулятор рГЦ риоцигуат продемонстрировал эффективность в лечении некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ. Особенностью препарата является уникальность механизма действия.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. (ред.). Легочная гипертензия. М.: Практика. 2015: 55-103.
2. Brendan Madden (ed). Treatment of Pulmonary Hypertension. Current Cardiovascular Therapy. Springer International Publishing Switzerland 2015. DOI 10.1007/978-3-319-13581-6. ISBN 978-3-319-13581-6.
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*, 2014, 4: 4-23.
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2016, 37: 67-119.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. Available at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>.
6. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 330-40. (DOI: 10.1056/NEJMoa1209655) + Protocol + Supplementary appendix.
7. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 319-29.
8. Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Последовательная комбинированная терапия у больной идиопатической легочной артериальной гипертензией. *Кардиология*, 2016, 56: 3.
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011, 124: 1973-1981.
10. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 2013, 41: 462-468.
11. O'Callaghan DS et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 526-538.
12. Государственный реестр лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит. ЛП-003310-161115. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1309913&t=.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП 002639-250914. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=86125&t=.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вентавис. ЛСР-005775/10-230610. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=52487&t=.
16. Brigitta Badiani, Andrea Messori. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*, 2016, 25: 46-52.
17. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2014, 146(2): 449-75.
18. Suntharalingam et al. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST*, 2008, 134: 229-236.
19. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 2127-134.
20. Olschewski H. et al. Inhaled Iloprost For Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 2002, 347: 322-9.
21. AMBER-I trial. Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. NCT01884675: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01884675?term=X70156>.
22. MERIT-1 trial. Clinical Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. NCT02021292: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02021292?term=results>.
23. Wilkins MR. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(123): 19-26.
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Реваацио. ЛП 000197-130514. Доступна по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1312767&t=.
25. Johannes-Peter Stasch et al. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*, 2011, 123: 2263-2273.
26. Evgenov OV et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*, 2006 September, 5(9): 755-768.
27. Ghofrani HA et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*, 2010, 6(2): 155-166.
28. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol* 2013;31:1064. (doi:10.1038/nbt1213-1064b) Available on: <http://www.nature.com/nbt/journal/v31/n12/pdf/nbt1213-1064b.pdf>.
29. Lewis J. Rubin et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*, 2015; 45: 1303–1313 (DOI: 10.1183/09031936.00090614) + Supplementary material (ONLINE SUPPLEMENTARY INFORMATION).
30. Gerald Simonneau et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *ERJ May 1*, 2015 vol. 45 no. 5 1293-1302. (ERJ Express. Published on November 13, 2014 as doi: 10.1183/09031936.00087114) + online supplementary information
31. Lewis J Rubin, Nazzareno Galie, Friedrich Grimminger, Ekkehard Grünig, Marc Humbert, Zhi-Cheng Jing, Anne Keogh, David Langenbleben, Arno Fritsch, Flavia Menezes, Neil Davie, Hossein-Ardeschir Ghofrani. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 2-year results from the PATENT-2 long-term extension. *European Respiratory Journal Sep*, 2014, 44(Suppl 58). http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1803
32. Gerald Simonneau, Andrea M. D'Armini, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Friedrich Grimminger, Marius M. Hoeper, Pavel Jansa, Nick H. Kim, Chen Wang, Martin Wilkins, Arno Fritsch, Neil Davie, Pablo Colorado, Eckhard Mayer. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 2-year results from the CHEST-2 long-term extension. *European Respiratory Journal*, Sep 2014, 44(Suppl 58). Link: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1802.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

4-й Международный ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»

21-23
АПРЕЛЯ
2016

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
Россия



With the
endorsement of



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Российские дни сердца

Сопредседатели форума

Профессор М. Комарда (Франция)
Академик РАН Е. Шляхто (Россия)

Члены научного комитета:

М. Böhm (Германия) / J. Camm (Великобритания)
А. Галявич (Россия) / Ю. Карпов (Россия)
А. Конради (Россия) / G. Steg (Франция)

www.scardio.ru

О.Д. ОСТРОУМОВА¹, д.м.н., профессор, Е.И. ПЕРВИЧКО², к.псх.н., Н.Ю. ГАЛЕЕВА³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ Городская клиническая больница №70 Департамента здравоохранения г. Москвы

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II И АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при артериальной гипертензии. Обсуждаются возможности антигипертензивных препаратов разных классов в коррекции когнитивных нарушений и профилактике деменции. Рассмотрены потенциальные механизмы коррекции когнитивных функций на фоне лечения блокаторами рецепторов к ангиотензину II и антагонистами кальция.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия

когнитивные функции

деменция

антигипертензивная терапия

антагонисты рецепторов к ангиотензину II
лозартан

антагонисты кальция

амлодипин

Когнитивные (син. высшие мозговые, высшие психические, высшие корковые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1].

Когнитивные функции включают в т. ч. 5 основных – гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. Гнозис – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в

основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучаются ходить), несмотря на отсутствие пареза [1].

Согласно классификации акад. Н.Н. Яхно (2005) выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [1]. Легкие когнитивные расстройства – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным, более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в т. ч. на наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [1].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение артериальной гипертензии

Тяжелые когнитивные расстройства – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т. е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится и деменция, в т. ч. сосудистая [1].

Важно подчеркнуть, что когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через 1 год у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами разовьется деменция (для сравнения: в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года

таких пациентов будет уже 70%, соответственно, через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями [2, 3].

Сосудистую деменцию, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривают как осложнение артериальной гипертензии (АГ) [4]. Согласно МКБ-10, деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес. [5]. Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в т. ч. бытовую, дезадаптацию [5]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [6].

Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при АГ играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения) [7–9]. Хроническая неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки, липогиалинозу, который развивается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающийся вследствие этого артериолосклероз приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение артериального давления (АД) в результате, например, циркадных изменений АД приводит к возникновению гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, к которым относятся указанные выше глубокие церебральные структуры [7–9].

Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких пенетрирующих (перфорантных) артерий приводят к возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубоких отделах головного мозга [10, 11]. При неблагоприятном течении АГ или при неадекватном ее лечении (слишком сильное и/или слишком быстрое снижение АД) повторные острые эпизоды приводят к возникновению т. н. лакунарного состояния, которое является одним из вариантов мультиинфарктной сосудистой деменции [10, 11]. Помимо повторных острых нарушений, предполагается и наличие хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества – лейкоареозис, который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств [7–9].

Ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистой мозговой недостаточности, в т. ч. и прежде всего при АГ, играет разобщение лобных долей и подкорковых образований, что приводит к возникновению вторичной дисфункции лобных долей головного мозга [12]. Лобные доли имеют очень существенное значение в

когнитивной деятельности. Согласно теории А.Р. Лурии, которая разделяется в настоящее время подавляющим большинством нейропсихологов, лобные доли отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программы и контроль за ее выполнением [13–15].

АГ в настоящее время считают главным фактором риска развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-я редакция, 2010 г.) сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины АД с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия (АГТ) может отсрочить ее появление» [4].

Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при АГ играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения)

Так, в the Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [16]. В исследовании Honolulu Asia Aging study, в котором приняли участие более 3 700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем возрасте [17]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [17]. При обследовании более 1 тыс. человек старческого возраста (75 лет и старше) установлено, что повышенное диастолическое АД (ДАД) также представляет фактор риска развития когнитивных нарушений независимо от пола пациентов [18]. Во Фрамингемском исследовании [19] в течение 12–15 лет наблюдали 1 695 пожилых больных АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена достоверная отрицательная обратная связь между уровнями САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [19]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявлена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [20].

Следовательно, наличие взаимосвязи между АГ и деменцией (когнитивными нарушениями) в настоящее время не вызывает сомнений.

Терапию, направленную на профилактику деменции и коррекцию когнитивных нарушений, подразделяют на

этиотропную (антигипертензивная, дезагреганты и антикоагулянты и др.), патогенетическую (оптимизация микроциркуляции, нейрометаболическая терапия) и симптоматическую (например, противодементные препараты) [1].

В настоящее время лишь АГТ доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [21–23].

В 2013 г. был опубликован важный метаанализ по влиянию АГТ на когнитивные функции [24]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных, средний возраст составил 64 ± 13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес. (медиана – 6 мес.). По данным метаанализа, на фоне проведения АГТ (все 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП)) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций [24]. При этом АГТ обуславливала достоверное по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группами не наблюдалось достоверных различий в снижении как САД ($-20,3 \pm 6,5$ и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,22$), так и ДАД ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,52$). Данный факт позволил авторам метаанализа предположить, что у АГП существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций [24].

В настоящее время лишь АГТ доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных

Вторая часть цитируемого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению эффекта 5 основных классов АГП (диуретики (Д), β -блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА)) на когнитивные функции с плацебо и между собой [24]. Оказалось, что только БРА достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p = 0,02$), тогда как у других 4 классов АГП достоверных по сравнению с плацебо эффектов на когнитивные функции не обнаружено. Кроме того, БРА оказались достоверно лучше по влиянию на когнитивные функции по сравнению с Д ($p = 0,04$), ББ ($p = 0,01$) и иАПФ ($p = 0,04$), их сравнение с АК выявило сходную тенденцию ($p = 0,06$). В то же время при сравнении эффектов на когнитивные функции всех дру-

гих классов АГП между собой (АК – иАПФ, АК – ББ, АК – Д, иАПФ – ББ, иАПФ – Д, ББ – Д) достоверных различий не отмечено [24].

В 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, охватывающего 140 140 пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ года, 50,5% женщины, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), а период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [25]. Целью данного исследования было сравнение влияния 5 основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% – ББ, 24,2% – иАПФ, 22,9% – БРА, также 22,9% – Д. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т. е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9% (77,0 случая на 10 (4) пациенто-лет). Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 55,4 (52,9–57,9) на 10 (4) пациенто-лет. В группе АК она составила 75,4 (73,2–77,7), в группе Д – 79,6 (76,6–82,7), в группе ББ – 76,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота выявлена в группе иАПФ – 86,8 (83,6–89,8) на 10 (4) пациенто-лет. Достоверное снижение риска деменции отмечено в 3 группах – БРА, АК и Д. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: относительный риск (ОР) деменции составил 0,59 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д ОР деменции также был достоверно ниже и составлял 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах ББ и иАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и 1,14 (95% ДИ 1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [25].

При этом на фоне лечения БРА отмечен достоверно более низкий риск как сосудистой деменции (ОР 0,61; 95% ДИ 0,54–0,68), так и болезни Альцгеймера (ОР 0,56; 95% ДИ 0,48–0,65), сходные результаты получены на фоне терапии АК: 0,80 (95% ДИ 0,72–0,88) и 0,76 (95% ДИ 0,68–0,86) соответственно. В группе Д выявлена только достоверно более низкая частота деменции альцгеймеровского типа (ОР 0,78; 95% ДИ 0,68–0,90), но не сосудистой (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82–1,02), а в группах ББ и иАПФ достоверных изменений не зафиксировано [25].

При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА против любых других АГП (АК, Д, ББ, иАПФ) у пациентов, принимающих БРА, обнаружен достоверно более низкий риск деменции (ОР 0,54; 95% ДИ 0,51–0,59), а также, в частности, сосудистой деменции (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54–0,73) и деменции альцгеймеровского типа (ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,64).

Авторы проанализировали также влияние длительности терапии БРА на риск развития деменции. Было обнаружено, что в группах пациентов, получающих БРА менее

4 лет (но не менее 180 дней согласно критериям включения) и более 4 лет, ОР деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно. Отмечены достоверные различия между частотой деменции в подгруппах больных, не принимающих БРА (принимающих любые другие АГП), принимающих БРА менее 4 лет и более 4 лет (log-rank test, $p < 0,05$). Те же самые закономерности обнаружены и при анализе риска развития сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [25].

В группах пациентов, получающих БРА менее 4 лет (но не менее 180 дней согласно критериям включения) и более 4 лет, ОР деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно

Результаты недавно опубликованного проспективного исследования, основанного на анализе базы данных US Veterans Affairs health system (записи о состоянии здоровья 7,3 млн человек за 5 лет), также свидетельствуют о том, что прием БРА ассоциируется с более низкой частотой деменции и более медленными темпами прогрессирования болезни Альцгеймера по сравнению с другими схемами АГТ [26]. В нем оценивали эффективность БРА в снижении риска развития и прогрессирования деменции или болезни Альцгеймера у пациентов в возрасте 65 лет и старше за 5-летний период наблюдения. Для анализа данных было сформировано 3 группы пациентов, получавших различные АГП: 1-я группа – БРА, 2-я – иАПФ лизиноприл, 3-я (контрольная) – другие АГП (кроме БРА и иАПФ) или статины. На протяжении 4 лет при исходном отсутствии этих заболеваний у больных оценивали время до появления симптомов болезни Альцгеймера или деменции либо определяли симптомы прогрессирования возникших ранее заболеваний. Критериями появления изучаемых заболеваний считали госпитализацию в хоспис или смерть (в случае ранее возникшего заболевания). В исследовании приняли участие 819 491 пациент с болезнью Альцгеймера и 799 069 больных с деменцией (средний возраст 74 года); 98% были мужчины [26]. В ходе проведенного анализа не выявлено различий на фоне проводимой терапии в 3 группах пациентов по уровню АД после стандартизации по возрасту, наличию сахарного диабета, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с контрольной группой у больных, получавших БРА, риск развития деменции составил 0,76 (95% ДИ 0,69–0,84), получавших лизиноприл – 0,81 (95% ДИ 0,73–0,90). В случае болезни Альцгеймера лечение БРА позволяло снизить риск госпитализации (ОР 0,51; 95% ДИ 0,36–0,72) и смерти (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97) по сравнению с контрольной группой. При сравнении с действием лизиноприла БРА в большей степени снижали риск развития болезни Альцгеймера (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,90). Снижение риска развития деменции при использовании БРА имело дозозависимый эффект. Интересен тот факт, что перевод пациентов с иАПФ на

БРА дополнительно снижал риск когнитивных нарушений [26]. По данным специального анализа UK General Practice Research Database, положительное влияние БРА на течение болезни Альцгеймера было ассоциировано с большей длительностью их приема [27].

Представляет особый интерес публикация I. Hajjar et al. [28]. Авторы, используя базу данных Национального координационного центра по изучению болезни Альцгеймера, которая включала протоколы всех вскрытий 29 центров США, изучили результаты морфологических исследований при АГ у лиц, принимавших БРА и другие АГП. В анализ вошли данные 890 пациентов (43% женщины, 94% белые) с АГ (средний возраст на момент смерти 81 год, диапазон 39–107 лет), их разделили на 3 группы (которые принимали при жизни БРА, принимали другие АГП и не принимавшие лекарственных препаратов). Анализировали наличие нейритических бляшек (участки отложений в межклеточном пространстве головного мозга амилоида), состояние нейрофибриллярных клубочков и маркеры сосудистых поражений. Результаты исследования показали, что пациенты с болезнью Альцгеймера или без нее, получавшие БРА, имели меньше маркеров отложения амилоида, патологических изменений головного мозга по сравнению с результатами биопсии больных, которые получали другие АГП. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что лечение БРА ассоциируется с меньшими морфологическими изменениями головного мозга у пациентов с АГ и болезнью Альцгеймера [28].

В 2006 г. O. Hanon et al. [29] провели оценку когнитивного статуса (СЕР-шкала) среди пожилых пациентов ($n = 1\,241$, средний возраст 65 лет), получавших и не получавших АГТ. Достоверные различия по сравнению с отсутствием АГТ отмечено авторами в двух группах – принимающих АК или БРА, тогда как в группах иАПФ, Д, ББ достоверных различий не обнаружено. E. Paran et al. [30] исследовали когнитивные функции (шкала MMSE – Mini-Mental State Examination) среди пожилых пациентов (70–85 лет) исходно ($n = 518$) и через 6 лет АГТ ($n = 318$). В группе АК выявлено достоверное увеличение количества баллов по шкале MMSE (+1,29, $p < 0,05$), тогда как в группах иАПФ и ББ – достоверное уменьшение (–0,82, $p < 0,05$ и –3,34, $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, по имеющимся на сегодня данным, БРА и АК являются наиболее перспективными группами АГП для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции (сосудистой и при болезни Альцгеймера) у больных с АГ. При этом, по крайней мере для класса БРА, имеет значение длительность приема АГП.

В свете вышеизложенного повышенный интерес вызывает фиксированная комбинация лозартана (в дозе 50 или 100 мг) с амлодипином (в дозе 5 мг) – Амзаар. Данная фиксированная комбинация объединяет 2 наиболее перспективных в плане церебропротекции инсульта АГП, каждый из которых обладает собственной доказательной базой и целым комплексом церебропротективных механизмов, взаимно усиливающих и/или дополняющих друг друга.

Показательны результаты сравнительного двойного слепого исследования о влиянии лозартана (50 мг 1 р/сут) на когнитивные функции больных АГ [31]. Препаратом сравнения выступал гидрохлортиазид в дозе 25 мг 1 р/сут. В данном исследовании применялись 2 шкалы – MMSE и SCAG (Sandoz Clinical Assessment Geriatric). В группе лозартана отмечено достоверное улучшение когнитивных функций как по шкале MMSE (+4,0 балла по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$), так и по шкале SCAG (-8,0 балла по сравнению с исходными данными, $p < 0,001$). Данная закономерность выявлена как у больных моложе 60 лет, так и у пациентов 60 лет и старше. В то же время в группе гидрохлортиазида достоверных изменений когнитивных функций не выявлено [31].

В другом исследовании влияние лозартана на когнитивные функции сравнивали с влиянием атенолола [32]. В этом исследовании приняли участие 120 пациентов (54 мужчины, 66 женщин) старческого возраста (75–89 лет, средний возраст 81,3 года) с АГ 1–2-й степени (ДАД исходно, до назначения препаратов – 91–104 мм рт. ст., а САД – менее 200 мм рт. ст.). Назначению лозартана или атенолола предшествовал 4-недельный, т. н. отмывочный, период (в этот временной промежуток пациенты не получали никаких АГП, только плацебо), а затем больным назначали либо 50 мг лозартана, либо 50 мг атенолола. Через 6 нед., если АД было более 90 мм рт. ст., дозу препаратов удваивали (до 100 мг), а через 12 нед., если по-прежнему АД составляло более 90 мм рт. ст., пациентов из исследования исключали. Общий период наблюдения на фоне АГТ составил 24 нед. Всего исследование закончили 111 больных (54 в группе атенолола и 57 в группе лозартана) [32].

Имеется гипотеза, в соответствии с которой улучшение когнитивной функции на фоне лечения БРА обусловлено стимуляцией AT4-рецепторов, расположенных в головном мозге, пептидом из семейства AT – AT IV

Для оценки когнитивных функций применяли 2 теста. С помощью первого теста (он состоит из 2 частей) оценивали память: пациенты должны были запомнить и сразу же воспроизвести 10 слов (тест на запоминание), а затем через 20 мин еще раз вспомнить эти слова (тест на вспоминание слов). Второй тест, который использовали в этом исследовании, отражает т. н. семантическую память: пациент должен был за 1 мин назвать как можно больше названий животных.

И атенолол, и лозартан достоверно снизили САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем примерно в одинаковой степени (без достоверных различий между ними). В среднем на фоне лечения атенололом ДАД снизилось на 10,3 мм рт. ст., САД – на 22,1 мм рт. ст., на фоне лечения лозартаном – на 11,2 и 23 мм рт. ст. соответственно. Однако атенолол не улучшал когнитивных функций пациентов, тогда как на фоне терапии лозартаном выяв-

лено достоверное улучшение памяти больных согласно обоим тестам – в среднем на 2,2 и 2,1 балла. И данные различия между атенололом и лозартаном оказались достоверными [32].

J. Schrader et al. [33] в открытом проспективном исследовании в течение 1 года наблюдали 6 206 пациентов (средний возраст $65,8 \pm 10,7$ года) с АГ. Они получали АГТ, основанную на лозартане. Через 1 год наблюдения среднее АД составило 137,3/80,6 мм рт. ст. (снижение 20,8/9,7 мм рт. ст.). По данным авторов, АГТ на основе лозартана увеличивает пропорцию пациентов с нормальной когнитивной функцией. Так, доля пациентов без когнитивных нарушений, с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями составила на момент начала наблюдения соответственно 30,0, 30,3 и 39,7%, а в конце периода наблюдения – 34,8, 28,1 и 37,1% соответственно [33].

Механизмы, лежащие в основе церебропротекторного действия БРА, по-видимому, зависят не только и не столько от снижения АД. Ряд авторов высказывает предположение, что повышение уровня ангиотензина (АТ) II в крови может способствовать церебропротекции [34–36]. Связано это с тем, что АТ II вызывает вазоконстрикцию проксимальных, относительно крупных сосудов мозга, тем самым защищая дистальные сосуды от образования аневризм Шарко – Бушара и их разрыва [34–36]. A. Fournier et al. [35] предположили, что стимуляция AT2-рецепторов АТ II, который в условиях блокады рецепторов 1-го типа (AT1-рецепторов) образуется в большом количестве, способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к гипоксии при ишемии мозга [35]. Эта гипотеза была подтверждена в эксперименте на животных. Так, предварительное введение небольших доз лозартана мышам до экспериментально вызванной ишемии мозга приводило к существенной церебропротекции. В то же время введение препарата, блокирующего AT2-рецепторы, этим же животным устраняло положительное влияние лозартана на развитие церебральных осложнений [37].

Именно поэтому полагают, что препараты, увеличивающие уровень АТ II в крови при снижении АД, способствуют более выраженной церебропротекции, чем лекарства, уменьшающие его содержание [36, 38]. К препаратам, повышающим уровень АТ II в крови, относятся БРА, тиазидные Д, дигидропиридиновые АК, а уменьшают содержание АТ II ББ, иАПФ и недигидропиридиновые АК, при этом стимуляция образования АТ II более выражена на фоне приема БРА, чем при приеме дигидропиридиновых АК и Д [36, 38].

Имеется гипотеза, в соответствии с которой улучшение когнитивной функции на фоне лечения БРА обусловлено стимуляцией AT4-рецепторов, расположенных в головном мозге, пептидом из семейства AT – AT IV. Механизм состоит в том, что блокада рецепторов AT I приводит к увеличению уровня эндогенного АТ II и его конвертации в АТ III, а затем в АТ IV. Этот пептид селективно связывается с рецепторами к АТ II 4-го типа, активация которых приводит, как было выявлено, к улучшению

памяти, вероятнее всего, благодаря высвобождению нейротрансмиттеров и/или ремоделированию холинергических и глутаминергических проводящих путей в гиппокампе [31–33].

Следовательно, препараты класса БРА блокируют ангиотензиновые рецепторы 1-го типа и, в отличие от иАПФ, не угнетают защитные эффекты, обусловленные рецепторами 2-го типа. Выделяют прямой и косвенный механизмы фармакологического воздействия БРА на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Прямой механизм обусловлен влиянием на рецепторы 1-го типа и ослаблением негативных эффектов АТ II, косвенный механизм связан с реактивной гиперренинемией и компенсаторным повышением образования АТ II, вызывающего дополнительную стимуляцию рецепторов 2-го типа.

В экспериментальных исследованиях показано также, что БРА защищают сосуды мозга от действия β -амилоида, с которым связывают прогрессирование болезни Альцгеймера [39, 40].

Как уже было упомянуто выше, еще одним классом АГП, снижающим риск сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера, являются дигидропиридиновые АК [21, 25, 29, 30], в т. ч. амлодипин [41]. Один из возможных нейропротективных механизмов дигидропиридиновых АК связан с повышением уровня АТ II и подробно рассмотрен выше. Каковы же другие возможные механизмы? В процессе старения мозг теряет свою способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает целый ряд клеточных нарушений и в конце концов приводит к апоптозу клеток [42, 43]. Изменения в кальциевом гомеостазе являются причиной старения головного мозга и развития болезни Альцгеймера [44, 45]. У пациентов с дегенеративной деменцией β -амилоид может стать причиной повышения концентрации интраневрального свободного кальция и вследствие этого может сенсibilизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты [46]. Предположение о возможности влияния АК на центральную нервную систему также подтверждается тем, что они проходят гематоэнцефалический барьер и снижают распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [42, 47, 48]. Дигидропиридиновые АК могут хорошо накапливаться в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп [49]. Значимую роль в реализации нейропротекторного эффекта АК играет ингибирование транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует восстановлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза болезни Альцгеймера (нейротоксичность синильных блешек частично связана с повышением концентрации ионов кальция) [21].

Таким образом, АГТ – необходимый базис для улучшения когнитивных функций у больных АГ. Вопрос о влиянии различных классов АГП на когнитивные функ-

Представляем

АМЗААР

амлодипин+лозартан



**ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩАЯ
МОЩНОСТЬ
В СНИЖЕНИИ АД**

Взаимодополняющий механизм действия
лозартана и амлодипина для эффективного
снижения артериального давления
в одной таблетке¹

**ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНА
КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ,¹
ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ
НЕДОСТАТОЧНО МОНОТЕРАПИИ
ЛОЗАРТАНОМ ИЛИ АМЛОДИПИНОМ¹**

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Ключевая информация по безопасности препарата Амзаар

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к активным компонентам и/или вспомогательным компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая печеночная недостаточность, гемодинамически выраженный стеноз устья аорты, шок, возраст до 18 лет, тяжелая артериальная гипотензия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частыми побочными эффектами в клинических исследованиях АМЗААРА были головная боль и головокружение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: применение препаратов во время второго и третьего триместров беременности, оказывающих прямое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может привести к повреждению и гибели развивающегося плода. При установлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата АМЗААР®.

Ссылки: 1. ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения, MSD
2. Hong BK, et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2012



ООО «МСД Фармасьютикалс»,
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.merck.com
CARD-1168603-0001 декабрь, 2015



Регистрация

ции требует дальнейшего изучения, однако на настоящий момент имеются данные о преимуществах БРА и дигидропиридиновых АГ, при этом их положительное влияние на когнитивные функции связано не столько с их антигипертензивным эффектом, сколько с наличием специфических механизмов. Комбинация БРА с дигидропиридиновым АК представляется наиболее перспек-

тивной в отношении улучшения когнитивных функций и профилактики деменции, в т.ч. при болезни Альцгеймера, у пациентов с АГ. Более широкое использование фиксированной комбинации лозартана с амлодипином в клинической практике будет способствовать не только снижению сердечно-сосудистой смертности, но и улучшению качества жизни больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009, 8 с.
- Larieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 2002, 59: 1594-1599.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: «МЕДпресс-информ», 248 с.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Журнал «Системные гипертензии», 2010, 3: 5-26.
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994, 70 p.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A Culebras, J Matias Guiu, G Roman (eds): New concepts in vascular dementia. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993, pp 1927.
- Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн. под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина: Достижения в нейрогериятрии. 1995. Ч. 2. С. 189-231.
- Awad IA, Masaryk T, Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertense lesions on MRI of the brain. *Stroke*, 1993, 24: 1339-1346.
- Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiosis. In: New concepts in vascular dementia. A Culebras, J Matias Guiu, G Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers. 1993: 103-113.
- Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts. *Neurology*, 1982, 32: 871-876.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multiinfarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2: 207-210.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврологический Ж.*, 1999, 3(4): 411.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. Изд. 2. М.: издательство МГУ, 1969.
- Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: издательство МГУ, 1973.
- Лурия А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М.: изд-во Московского Университета, 1966.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, 347: 1141-1145.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 1995, 274: 1846-1851.
- Cacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J. of Hypertension*, 2002, 15: 0135-0142.
- Elias PK, DiAgostino RB, Elias MF, Wolf PA. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp. Aging. Res.*, 1995, 21: 393-417.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J. Clin. Epidemiol.*, 2005, 58: 1308-1315.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18): 2046-2052.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al., SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875-86.
- PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358: 1033-41.
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, Bachoud-Levi A-C, Maisson P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a networkmeta-analysis. *Journal of Hypertension*, 2013, 31(6): 1073-82.
- Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H, Lee H-H, Yeh Y-Ch, Wang J-D, Chen P-Ch, Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension*, 2014, 32: 938-947.
- Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, Wolozin B. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*, 2010, 340: b5465.
- Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of antihypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26: 699-708.
- Hajjar J, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of Angiotensin Receptor Blockers on Alzheimer Disease Neuropathology in a Large Brain Autopsy Series. *Arch. Neurol.*, 2012, 69(12): 1632-1638.
- Hanon O, Pequignot R. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens*, 2006, 24(10): 2101-7.
- Paran E, Anson O, Lowenthal DT. Cognitive Function and Antihypertensive Treatment in the Elderly: A 6-Year Follow-up Study. *American Journal of Therapeutics*, 2010, 17: 358-364.
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone A, Carmela Iarussi D, Iacono A. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens*, 1999, 12: 1130-4.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Derosa G, Pasotti C, Fogari E, Preti P. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 2003, 17: 781-785.
- Schrader J, Luder S, Diener HC et al. Effects of long-term antihypertensive therapy with losartan on blood pressure and cognitive function in patients with essential hypertension and other cerebrovascular risk factors (AWARE observational study. *Med. Klin. (Munich)*, 2008, 103 (7): 491-499.
- Boutitie F, Oprisiu R., Achard J.M. et al. Does the change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J. Hypertension*, 2007, 25: 1543-1553.
- Fournier A, Messerli FH, Achard JM and Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II A hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43: 1343-1347.
- Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM et al. Does the change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J. Hypertension*, 2007, 25: 1543-1553.
- Blume A, Funk A, Gohlke P, Unger T, Culman J. AT2 receptor inhibition in the rat brain reverses the beneficial of AT1 receptor blockade on neurological outcome after focal brain ischemia. *Hypertension*, 2000, 36: 256.
- Schrader J, Luder S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005, 36: 1218-1226.
- Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, et al. Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3393-3402.
- Mogi M, Li JM, Tsukuda K, Iwanami J, Min LJ, Sakata A et al. Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375: 446-449.
- Остроумова О.Д., Первичко Е.И. Влияние амлодипина на когнитивные функции у пожилых больных артериальной гипертензией. *Фарматека*, 2013, 13: 68-74.
- Parneti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease: the way forward. *Drugs*, 1997, 53: 752-768.
- Mason RP, Leeds PR, Jacob PF et al. Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlopidine and antioxidants in cerebellar granule cells. *J. Neurochem.*, 1999, 72: 1448-56.
- Zipfel G, Lee JM, Choi DW/ Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341: 1543-4.
- Thibault O, Porter NM, Chen KC. Calcium Dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell. Calcium*, 1998, 25: 417-33.
- Poscale A, Etchoberrigaray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*, 1999, 39: 81-88.
- Hong YL. The relationship between calcium antagonist-induced hypotension and central monoaminergic system in spontaneously hypertensive rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1987, 11: 589-97.
- Murzenok PP, Huang BS, Leenen FHH. Sympathoinhibition by central and peripheral infusion of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2000, 35: 631-6.
- Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [3H] nitrendipine. *Brain Res*, 1985, 330: 217-233.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов объединяющий государственные реестры Белоруссии, Казахстана, Армении, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

➤ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

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

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ПОРАЖЕНИЕ ЗАТЫЛОЧНЫХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА:

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В статье в обзорной форме рассматриваются нарушения, которые могут возникать при поражении затылочных долей головного мозга и их связей. Подчеркивается, что эти расстройства нельзя сводить лишь к корковой слепоте, поскольку они носят более широкий характер. Рассматриваются механизмы возникновения нарушения восприятия цвета и формы объектов, их движения, а также ахроматопсии, прозопагнозии, топографгнозии, акинетопсии, мнестических и других нарушений. Большое внимание уделено результатам современных методов функциональной нейровизуализации, которые позволили приблизиться к пониманию механизмов развития подобных расстройств. Подчеркивается, что при наличии подобных нарушений сосудистого или первично-дегенеративного генеза возможно определенное восстановление утраченных функций, что связывают с процессами нейропластичности. К улучшению приводят также немедикаментозные методы и ряд лекарственных препаратов, улучшающих процессы окислительно-восстановительных процессов, в частности актовегин.

Ключевые слова:

поражение затылочных долей
нейропсихологические нарушения
деменция, лечение
актовегин

Хронические формы сосудисто-мозговой недостаточности (по отечественной классификации, дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ) представляют собой весьма важную медицинскую и социальную проблему. Ситуация усугубляется еще тем, что часть этих больных имеют в анамнезе перенесенный инсульт с остаточными явлениями, нередко существенно сказывающимися на бытовой активности больных и требующих проведение реабилитационных мероприятий.

Клинически в большинстве случаев ДЭ представляет довольно широкий спектр очаговых неврологических нарушений – двигательных, когнитивных, сенсорных и др., с доминированием расстройств в зависимости от того, какие отделы головного мозга пострадали в большей степени. В литературе довольно подробно рассматриваются двигательные и когнитивные нарушения, гораздо меньше изучены сенсорные расстройства и практически не освещены нарушения, обусловленные поражением задних отделов головного мозга, кровоснабжаемые задними мозговыми артериями. С одной стороны, это может быть связано с тем, что средние мозговые артерии в практике поражаются чаще. С другой стороны, дефект, который возникает при поражении церебральных зон, кровоснабжаемых задними мозговыми артериями, обычно не носит столь яркий клинический характер,

поэтому и больные, и их окружающие реже обращаются к врачу. В какой-то мере и специалисты хуже ориентируются в неврологических проблемах при подобной локализации поражения, сводя в большинстве случаев их лишь к корковой слепоте, хотя возможный характер этих нарушений нередко более обширен.

Как известно, зрительные пути заканчиваются в первичной зрительной коре (V1), или 17-м поле по Бродману, которая располагается в медиальных отделах затылочной доли, сверху и снизу от шпорной борозды [1–3]. В шпорной борозде выделяют три зоны: заднюю макулярную зону, бинокулярные периферические области и переднюю монокулярную периферическую область [2]. Первичная зрительная кора очень тонкая, максимально достигая 1,5 мм толщины на дне шпорной борозды [2]. Изображения, полученные сетчаткой, проецируются в первичную зрительную кору «точка в точку», т. е. каждой зоне сетчатки соответствует определенный участок первичной зрительной коры [2]. При этом представленность в коре макулярного зрения более значительна, чем периферического, – более половины зрительной коры отведено макулярному зрению, составляющему лишь 10% от всех зрительных волокон [2]. Следует заметить, что существуют и другие пути, связывающие затылочную кору с подкорковыми ядрами (например, пути между полем V5 и латеральными ядрами таламуса), однако функциональная значимость этих путей до сих пор остается предметом дискуссий [4, 5].

Первичная зрительная кора является лишь самым началом процесса комплексного зрительного восприятия. Различные отделы головного мозга вовлечены в процесс восприятия зрительных стимулов. Причем восприятие объектов, лиц и различных цветов может нарушаться независимо друг от друга [6]. Одностороннее поражение первичной

затылочной коры (17-е поле по Бродману) приводит к гемианопсии (поражение с обеих сторон проявляется корковой слепотой), однако поражение нижних и средних затылочно-теменных отделов нередко сопровождается нарушением более высокоорганизованных и комплексных зрительных функций [7]. В частности, поражение вентральных медиальных затылочно-теменных отделов может приводить к нарушению восприятия цвета и формы объектов (т.е. узнавание различных объектов), что контрастирует с нарушениями восприятия движений и пространственных функций (включая внимание и оценку локализации), которые характерны для поражения дорзальных латеральных затылочно-теменных отделов [7]. Поражение вентральных отделов приводит к ахроматопсии, зрительной агнозии, прозопагнозии, алексии без аграфии и некоторым формам топографической агнозии, дорзальных – к акинетопсии, синдрому игнорирования половины поля зрения, астероопсии, синдрому Балинта [7]. Большинство из этих нарушений не являются хорошо очерченными синдромами с жестко детерминированной топоикой поражения, поскольку нарушения различных нейropsychологических процессов может приводить к фенотипически сходной клинической картине [7].

Сложный характер носит связь зрения и двигательных функций. Так, например, пути, связывающие затылочную кору с теменными отделами (при их поражении возникает оптическая атаксия), для путей, обеспечивающих центральное зрение, и путей, обеспечивающих зрение периферическое, различны, о чем свидетельствуют результаты функциональной МРТ (фМРТ) [8]. Следует заметить, что в последнее время фМРТ используется в качестве стандартной методики для оценки состояния головного мозга [9], включая реакцию на позитивные и негативные зрительные стимулы [10]. Движения глаз, связанные с рассматриванием объектов, сопровождаются активацией теменных и лобных отделов головного мозга [11].

Под агнозией понимается нарушение распознавания, специфичное для каждой из сенсорных модальностей, которое проявляется нарушением анализа стимула, делающего невозможным его узнавание, либо невозможность понимания предназначения того или иного предмета [6]. В зрительной модальности нарушения распознавания объектов, лиц и цветов может происходить изолированно (три отдельные формы ассоциативной агнозии) [6].

Ахроматопсия (или частичное нарушение – дисхроматопсия) проявляется тем, что пациент перестает воспринимать цвета (видит все в оттенках серого цвета). Реже встречаются случаи, когда больной рассказывает о том, что он как бы смотрит на окружающее через цветной светофильтр, поэтому предметы представляются ему окрашенными в один цвет. Нарушение восприятия цвета может существенно сказываться на активности в повседневной жизни (нарушение распознавания банкнот, билетов и т.п.) [7]. Гемихроматопсия ограничивается только противоположной очагу зоной, в большинстве случаев пациент этого дефекта не замечает (если он не сочетается с верхней квадрантной гемианопсией). При обследовании больного с частичной ахроматопсией можно и не выявить нарушений, поскольку пациент может называть

правильно различные цветовые категории (например, «красный», «синий») [7]. Поэтому для объективизации расстройств лучше использовать специальные тесты, основанные на отборе одинаковых по окраске предметов (например, карточек) [7]. Следует заметить, что, несмотря на нарушения восприятия различных цветов, у пациентов с ахроматопсией обычно остается сохранным восприятие предметов различной яркости [7]. При гемихроматопсии пациенты распознают цвета, если предмет смещается – из пораженной зоны в зону, где восприятие цветов не нарушено [7]. Сам по себе подобный дефект больных беспокоит редко [6]. У больных с ахроматопсией нарушается восприятие цвета в условиях меняющейся освещенности (хотя при постоянном освещении цвет они могут и воспринимать правильно). Для правильного восприятия цвета в этих условиях необходимо также правильно оценивать и фон, на котором расположен объект. Подобные нарушения могут отмечаться и при дисхроматопсии [7]. И даже при ахроматопсии больные способны воспринимать границы предметов различного цвета, что обусловлено сохранностью у них функций колбочек, воспринимающих три основных цвета. Поэтому даже при неспособности правильно воспринимать цвет предмета, пациенты с ахроматопсией могут выделять его на фоне иного цвета, также как, например, его передвижение [7].

Ахроматопсия часто сопровождается прозопагнозией и редко зрительной агнозией, алексией (в случае правосторонней гемианопсии) и амнезией, когда поражение распространяется и на передние височные отделы [7]. Наиболее частая причина этих нарушений – сосудистое поражение при окклюзии обеих задних мозговых артерий, причем подобные расстройства возникают либо в самом начале развития корковой слепоты, либо по ее разрешению [7].

Клинически в большинстве случаев ДЭ представляет довольно широкий спектр очаговых неврологических нарушений – двигательных, когнитивных, сенсорных и др., с доминированием расстройств в зависимости от того, какие отделы головного мозга пострадали в большей степени

Ахроматопсию приходится дифференцировать от других нарушений, большинство из которых встречается довольно редко – аномии на цвета (как одного из проявлений афазии), дисфазии на цвета, цветовой агнозии. В большинстве этих случаев поражение локализовано в левой теменно-височной области, иногда в сочетании с правосторонней гемианопсией; крайне редко встречаются наследственные формы этих нарушений, наследуемые по аутосомно-доминантному типу [7].

Под зрительной агнозией понимают неспособность больного распознавать предметы визуально – при сохранности первичных зрительных функций (чувствительность к свету, способность распознавать контрастные характеристики) [6; 7]. Как показали исследования с использованием

методов функциональной диагностики, латеральная затылочная кора участвует в распознавании контуров объектов, а нижняя затылочная – в распознавании текстуры [7]. При этом больные способны распознавать предметы, используя другие модальности, например, на звук, на осязание. На этом основано проведение дифференциальной диагностики между афазией (больной не может назвать представляемые ему предметы), хотя прекрасно узнает предметы на осязание или по звуку [6]. Проблема зрительной агнозии является весьма дискуссионной. Существует точка зрения, что агнозии возникают как результат суммирования сотен небольших скотов [7]. Последователи иной точки зрения считают, что в основе зрительной агнозии лежат другие механизмы [7]. Восприятие объектов представляет собой сложный процесс, который, например, требует сохранности кодирования контуров объекта, способности выделять его от фона, группировать и интегрировать поступающую информацию в единое целое и т.д. Причем эти функции, во всяком случае теоретически, довольно дискретны и тесно друг с другом не связаны. Таким образом, повреждение, заключающееся в невозможности суммировать эту разнородную информацию, и будет клинически сопровождаться зрительной агнозией [7]. При зрительной форме агнозии теряется способность различать контуры предмета, поскольку больному не способен различать такие базовые характеристики предметов, как кривизна, поверхность, объем. В основе этих нарушений лежит массивное поражение затылочных долей, например, при инсультах, при отравлении угарным газом или при задней корковой атрофии [7].

При интегративной зрительной агнозии пациент способен привести описание элементарных частей/контуров предмета, но свести все это в единое целое, узнать его – он не способен [7]. К подобным нарушениям приводит сосудистое поражение обеих затылочных долей или задняя корковая атрофия [7].

Проблема семантической зрительной агнозии также является предметом дискуссий, поскольку в основе этого вида нарушений лежит нарушение способности больного узнать предмет, который находится в поле его зрения [7]. Рассматривая механизм подобных нарушений, следует подчеркнуть его мультимодальность, поскольку при этом страдает и память больного на предметы, что истинной агнозией уже не может считаться [7]. Еще одним вариантом нарушений является потеря пациентом памяти на предметы – больной может описать свойства предмета, но ни назвать, ни показать, что им делают, он не может [7]. Еще одной формой зрительной агнозии является вариант, когда пациент правильно называет предмет, который он видит, но объяснить, для чего он используется, не может [7].

Принципиально отличаются нарушения, связанные с расстройством узнавания живых существ и неживых предметов [7]. В первом случае нейропсихологический дефект носит более выраженный характер, а объем поражения затылочных долей более значителен [7].

Под прозопагнозией понимается неспособность больного узнавать знакомые ему лица людей [7]. По некоторым данным, в той или иной выраженности прозопагно-

зия отмечается у 2% людей в популяции, хотя не исключено, что у части из них имеются нарушения аутического плана или более тяжелые нарушения, связанные с нарушением называния не только знакомых лиц, но и предметов [7]. Причем в большинстве своем (более 90%) таких лиц каких-либо социальных ограничений в обычной жизни не испытывают [7]. Возможно, что в основе прозопагнозии лежит не первичное поражение теменно-затылочной коры, а нарушения ее связей с передними височными и лобными отделами головного мозга [7]. Во всяком случае, на это косвенно указывают результаты исследований с использованием методов функциональной нейровизуализации [7]. Следует заметить, что сама по себе прозопагнозия не сопровождается неспособностью узнавать выражение лица [6]. Нарушение распознавания выражений лиц без прозопагнозии возникает при височном поражении [7]. Впрочем, при поражении передних височных отделов отмечается мультимодальный дефект узнавания, что следует отличать от истинной прозопагнозии, когда имеющийся дефект связан лишь с нарушением распознавания знакомых лиц – и не более – и обусловлен поражением затылочной коры [7].

Следует подчеркнуть, что процесс распознавания эмоций является мультимодальным, вовлекающим несколько областей головного мозга, и не до конца понятным [12]. Первоначальное распознавание лица осуществляется корой затылочной и височной долей, однако дальнейший процесс происходит с участием амигдалы и орбито-фронтальной коры, которые связывают восприятие видимого лица с генерацией знания об эмоциональной его составляющей, причем этот процесс может использовать несколько стратегий и захватывать различные церебральные структуры [12].

Помимо простого восприятия лица (и его отличия от лица другого человека), процесс распознавания эмоций требует сохранности мнестической сферы, а также определенного опыта, хранящегося в памяти индивидуума (например, как смеется или грустит тот или иной знакомый человек) [12]. При этом важное значение придается социально значимым стимулам (например, как человек смеется, плачет). Следует заметить, что выражение лица человека не только несет в себе отражение эмоций, но и является частью социального общения [12]. Причем рефлекторное/непроизвольное выражение лица несет в себе отражение базовых эмоциональных характеристик, а произвольное – во многом зависит от культуральных особенностей среды и индивидуума, который в этой среде воспитывался и живет. Способность к значительным сокращениям мышц лица, что характерно для обезьян и человека, находится под комплексным невральным контролем и состоит как из непроизвольного, так и произвольного компонентов. Связь между этими двумя составляющими выражения лица может нарушаться, причем это нарушение может затрагивать лишь одну из них. В то время как поражение первичной моторной коры нарушает способность выражать эмоции по команде, но не затрагивает способность выражать эмоции спонтанно, поражение островка, базальных ганглиев или моста приводит к обратному

результату [12]. Известно, что нижняя порция лица иннервируется преимущественно контрлатеральной корой (области коры М1 и М4), а верхняя порция – областями М2 и М3 обоих полушарий, хотя между ними и существуют определенные зоны смежной иннервации. В этой связи особый интерес представляют проекции к ядрам лицевого нерва от областей М3 и М4, которые, в свою очередь, тесно связаны с амигдалой. Результаты работ с использованием методов функциональной нейровизуализации свидетельствуют о вовлечении в процесс выражения лица вентральных затылочно-теменных областей (относительно ригидные, неменяющиеся проявления) и передней височной коры (более динамичные, лабильные проявления) [12]. При этом в процессах распознавания эмоций на основании лицевой мимики играют роль как более простые специализированные механизмы перцепции, так и более сложно организованные, организованные на концептуальных знаниях, вовлекающие несколько отделов головного мозга. При этом происходит и непроизвольный анализ окружающей обстановки, которая либо способствует появлению грустного выражения лица, либо, наоборот, делает такое выражение неуместным. Следует учитывать и то, что может быть несоответствие между эмоциями, которые испытывает индивидуум, и тем выражением лица, которое в данный момент у него существует. Кроме того, имеется и целый ряд висцеральных (соматических, эндокринных и др.) параметров, которые также участвуют в организации выражения лица человека.

Корковая слепота связана с двусторонней полной или тяжелой гемианопсией, причем периферическое зрение при этом отсутствует [2]. В отличие от непосредственного поражения глаз фотореакции остаются сохранными, а при офтальмоскопии какой-либо патологии не выявляется [2]. Причиной более частой перманентной формы корковой слепоты является инсульт соответствующей локализации, причины более редкой пароксизмальной корковой слепоты более многообразны – это и метаболические нарушения, и гипертонический криз, и гидроцефалия, и черепно-мозговая травма, и кортикальный венозный тромбоз [2; 13].

Дефект полей зрения, обусловленный поражением зрительной коры, обычно носит изолированный характер, в ряде случаев сопровождаясь другими корковыми нарушениями (изолированная алексия или гемихроматопсия), при поражении зрительных путей антральнее нередко у больных отмечаются гемипарезы, дисфазия, нарушения памяти [2].

Синдром Балинта характеризуется зрительной атаксией (апраксией взора), симультантной агнозией и зрительным феноменом игнорирования, поражающим в основном периферические поля зрения [14; 15]. В основе возникновения этого синдрома лежит двустороннее поражение затылочно-теменных отделов вследствие инсульта или особого варианта болезни Альцгеймера с преимущественным поражением задних отделов головного мозга, который, помимо деменции, характеризуется апраксией, алексией, дезориентировкой (во времени, в пространстве) и зрительно-пространственными расстройствами, нередко сопровождаемыми депрессией [14; 15].

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Препарат с комплексным **нейропротективным** и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телат. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью: только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы: р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузий) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: март 2015.

ООО «Такэда Фармасьюткалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Острое начало синдрома Балинта может привести к сложностям дифференциальной диагностики с инсультом соответствующей локализации [14].

У пациентов с поражением первичной зрительной коры могут отмечаться зрительные галлюцинации в виде пароксизмальных мерцающих скотом или вспышек света [2].

В условиях отсутствия зрительной информации происходит ряд функциональных и морфологических (включая атрофию серого и белого вещества) изменений в первичной зрительной коре, которые, однако, сопровождаются повышением метаболизма других, не поврежденных отделов затылочной коры [16]. Несколько упрощенным в настоящее время выглядят представления о затылочной коре как исключительно связанной со зрительной модальностью. По мере развития индивидуума происходит вовлечение затылочной коры в процессы памяти, речи, гнозиса (тактильного, слухового), оценку пространственных соотношений и др. [16]. Эксперименты на животных свидетельствуют о возможности перепрофилирования зрительной коры в условиях зрительной депривации [16]. Иными словами, зрительные зоны коры могут участвовать в осуществлении различных сенсорных функций, со зрением прямо не связанных [16]. При этом следует подчеркнуть, что представление о функционировании головного мозга в целом и зрительной коры в частности как о наборе взаимозаменяемых модулей (аналогично компьютеру) является крайне упрощенным и по большому счету не соответствует действительности [17].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что парентеральный метод применения препарата приводит к более выраженному терапевтическому улучшению как с точки зрения быстроты наступления эффекта, так и с точки зрения его выраженности

Постоянная зрительная импульсация приводит к строгой специализации определенных и хорошо известных корковых зон затылочной коры; напротив, отсутствие зрительной информации (особенно наличие слепоты с детства) приводит к функциональной кортикальной перестройке, заключающейся в кросс-модальной нейропластичности [16].

Супра- или метамодальная природа функциональной церебральной организации может объяснить, как человек, слепой от природы, способен получить информацию о предметах, которые он никогда в жизни не видел, их положении в пространстве и в конечном итоге приспособиться к окружающему миру [16].

Незрительная информация достигает специфические зрительные корковые зоны, используя корково-корковые связи, в частности теменно-затылочные пути [16]. Специфическая «зрительная» затылочная кора связана с первичными «незрительными» церебральными зонами коры непосредственно («прямые» связи), опосредованно (через мультисенсорные ассоциативные области), а также используя связи с базальными ганглиями [16].

Под амблиопией понимают состояние снижения остроты зрения на один или, что гораздо реже, на два глаза при наличии адекватной офтальмологической коррекции и отсутствии офтальмологической патологии [18]. Считается, что в популяции амблиопия встречается в 1–3% случаев и нередко протекает асимптомно [18]. Практически во всех случаях амблиопия сопровождается страбизмом [18].

Под топографagnoзией понимается неспособность больного ориентироваться в знакомых ему местах [4]. Как следствие, больные теряются в этих ситуациях. Поскольку эти процессы носят комплексный характер и для их преодоления используются различные стратегии, то выделяют различные подвиды топографagnoзии (agnoзия на достопримечательности, agнозия на знакомые здания, нарушение ориентировки в знакомой карте местности и пр.) [4]. В ряде случаев в основе подобных нарушений лежит патология гиппокампа в рамках начинающейся болезни Альцгеймера.

Наиболее частыми причинами возникновения когнитивных расстройств, в т. ч. и обусловленных поражением задних отделов головного мозга, являются цереброваскулярные заболевания и болезнь Альцгеймера (выделяют в т. ч. ее вариант, протекающий с преимущественным поражением затылочных отделов головного мозга и гиппокампа, что клинически проявляется корковыми нарушениями зрения и расстройствами памяти). К особенностям этого варианта болезни Альцгеймера следует отнести более молодой возраст начала заболевания и относительную сохранность личности. Также у этой категории больных может отмечаться апраксия взора. Следует заметить, что атипичные варианты болезни Альцгеймера встречаются примерно в 15–20% случаев.

Восстановление подобных нарушений часто представляет собой довольно сложную задачу. С этой целью используются методы, воздействующие в конечном итоге на процессы нейропластичности, – как немедикаментозные, так и медикаментозные. Среди последних особая роль принадлежит препаратам антигипоксического и метаболического действия. Одним из таких препаратов является актовегин (Takeda).

Этот препарат длительное время используется в медицинской практике и продемонстрировал свою эффективность при различных по патогенезу поражениях центральной нервной системы. Проведенные исследования показали, что под действием актовегина активируется переносчик глюкозы (GluT), располагающийся на клеточной мембране, что в конечном итоге приводит к усилению поступления глюкозы через гематоэнцефалический барьер и внутрь клеток [19; 20]. Было показано, что под действием входящих в состав актовегина олигосахаридов не только активируется транспорт глюкозы, но и происходит активация ферментов, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы в клетках. При этом улучшение окислительно-восстановительных процессов, и в частности увеличение образования макроэргов, под влиянием актовегина носит дозозависимый характер [21]. Помимо способности актовегина улучшать клеточный метаболизм и оказывать нейропротективные эффекты, этот препарат воздействует на микрососудистый

эндотелий. Также после терапии актовегином отмечено достоверное увеличение количества функционирующих капилляров.

Ранее было проведено несколько клинических исследований по изучению эффективности актовегина при легкой и умеренной деменции [22–25]. Все эти исследования соответствовали требованиям, предъявляемым к исследованиям по изучению препаратов ноотропного действия при деменции, т. е. они были двойные слепые плацебо-контролируемые и рандомизированные. Актовегин назначался как перорально [24], так и парентерально [22, 23, 25]. Пероральный прием препарата является более предпочтительным при длительной терапии. Исследование, проведенное W. Oswald и соавт. [24], показало, что после курса терапии актовегином (препарат назначался перорально по 2 табл. 3 раза в день в течение 8 недель) у пациентов достоверно возросла скорость психических процессов. В этом исследовании статистически значимых изменений памяти и активности в повседневной жизни отмечено не было.

Результаты использования актовегина в виде инфузий свидетельствуют об улучшении социальных функций, уменьшении выраженности аффективных расстройств, а также нарушений внимания и памяти [22, 23]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что парентеральный метод применения препарата приводит к более выраженному терапевтическому улучшению как с точки зрения скорости наступления эффекта, так и с точки зрения его выраженности. Поэтому считается, что курс терапии актовегином предпочтительнее начинать с

парентерального введения препарата, а затем переходить на его пероральный прием.

В настоящее время завершено крупное международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности актовегина при постинсультных когнитивных нарушениях (ARTEMIDA study) [26]. В результате проведенного исследования получена статистически достоверная разница по первичной конечной точке – изменению по шкале ADAS-Cog+ через 6 месяцев лечения в группе актовегина относительно плацебо, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт.

Таким образом, поражение задних отделов головного мозга, помимо хорошо известной корковой слепоты, может приводить к разнообразным нарушениям, включая деменцию, в генезе которых в большинстве случаев лежит нарушение связей затылочных отделов с другими корковыми зонами, а также базальными ганглиями. Использование современных методов функциональной нейровизуализации позволило лучше понять структуру этих связей. Причем нарушения, которые способны возникать при различных по патогенезу состояниях (сосудистых, первично-дегенеративных, включая болезнь Альцгеймера и др.), могут подвергаться обратному развитию под влиянием процессов нейропластичности. Использование различных методов лечения, включая препараты, положительно воздействующие на окислительно-восстановительные процессы (в частности, актовегин), позволяет интенсифицировать этот процесс, добиваясь лучшего результата.



ЛИТЕРАТУРА

1. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 5th edition. Chennai etc.: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 168 p.
2. Rowe F. Visual fields via the visual pathway. Oxford etc.: Blackwell Publishing Ltd, 2006. 283 p.
3. Van Hooser SD. Similarity and diversity in visual cortex: is there a unifying theory of cortical computation? *The Neuroscientist*, 2007, 13(6): 639–656. doi.org/10.1177/1073858407306597.
4. Barton JJS. Disorder of higher visual function. *Current Opinion in Neurology*, 2011, 24: 1–5. doi.org/10.1097/wco.0b013e328341a5c2.
5. Braddick O, Atkinson J. Development of human visual function. *Vision Research*, 2011, 51: 1588–1609. doi.org/10.1016/j.visres.2011.02.018.
6. De Renzi E. Disorders of visual recognition. *Seminars in Neurology*, 2000, 20(4): 479–485. doi.org/10.1055/s-2000-13181.
7. Barton JJS. Disorders of color and object recognition. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2010, 16(4): 111–127. doi.org/10.1212/01.con.0000368264.61286.9b.
8. Clavagnier S, Prado J, Kennedy H, Perenin M-T. How humans reach: distinct cortical systems for central and peripheral vision. *The Neuroscientist*, 2007, 13(1): 22–27. doi.org/10.1177/1073858406295688.
9. Detre J.A., Floyd T.F. Functional MRI and its applications to the clinical neurosciences. *The Neuroscientist*, 2001, 7(1): 64–79. doi.org/10.1177/107385840100700110.
10. Klein S, Smolka MN, Wrase J. The influence of gender and emotional valence of visual cues on fMRI activation in humans. *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36(suppl.3): 191–194. doi.org/10.1055/s-2003-45129.
11. He BJ, Shulman GL, Snyder AZ, Corbetta M. The role of impaired neuronal communication in neurological disorders. *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20: 655–660. doi.org/10.1097/wco.0b013e3282f1c720.
12. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 2002, 1(1): 21–62. doi.org/10.1177/1534582302001001003.
13. Rizzo M. Clinical assessment of complex visual dysfunction. *Seminars in Neurology*, 2000, 20(1): 75–87. doi.org/10.1055/s-2000-6834.
14. Ribai P, Vokaer M, De Tiege X, Massat I, Slama H, Bier JC. Acute Balint's syndrome is not always caused by a stroke. *European Journal of Neurology*, 2006, 13: 310–312. doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01144.x.
15. Rizzo M, Vecera SP. Psychoanatomical substrates of Balint's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2002, 72: 162–178. doi.org/10.1136/jnnp.72.2.162.
16. Ricciardi E, Pietrini P. New light from the dark: what blindness can teach us about brain function. *Current Opinion in Neurology*, 2011, 24: 357–363. doi.org/10.1097/wco.0b013e328348bdf.
17. Grossberg S. How does the cerebral cortex work? Development, learning, attention, and 3-D vision by laminar circuits of visual cortex. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 2003, 2(1): 47–76. doi.org/10.1177/1534582303002001003.
18. Barrett BT, Bradley A, McGraw PV. Understanding the neural basis of amblyopia. *The Neuroscientist*, 2004, 10(2): 106–117. doi.org/10.1177/1073858403262153.
19. Lienhard GE, Slot JW, James DE, Mueckler MM. Glucose-Transportproteine. *Spektrum der Wissenschaft*, 1992, 14: 48–54.
20. Machicao F, Mushack J, Seffer E. Mannose, glucosamine and inositol monophosphate inhibit the effect of insulin on lipogenesis. *Biochemical Journal*, 1990, 266: 909–916.
21. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *Journal of Cellular Physiology*, 1991, 146: 148–155. doi.org/10.1002/jcp.1041460119.
22. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz G. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry*, 1995, 28(4): 125–133. doi.org/10.1055/s-2007-979604.
23. Kinzler E, Lehmann E, Groth J, Heinrich K. Actovegin in der Behandlung geriatrischer Patienten mit hirnorganischem psychosyndrom. *Munchen Medizinische Wochenschrift*, 1988, 130: 644–646.
24. Oswald WD, Steger W, Oswald B, Kuntz G. Die Verbesserung fluidier kognitiver Leistungen als Indikator für die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine placebokontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin. *Gerontopsychologie & Psychiatrie*, 1991, 4: 209–220.
25. Oswald WD, Steger W, Oswald B, Kuntz G. Die Verbesserung fluidier kognitiver Leistungen mit Actovegin-Infusionen bei Alterspatienten mit leichtem bis mittelschwerem organischem Psychosyndrom. *Gerontopsychologie & Psychiatrie*, 1992, 5: 251–266.
26. Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, Zakharov VV, Eeg M, Vigonius U. A randomized double blind placebo controlled trial of actovegin in patients with post stroke cognitive impairment ARTEMIDA study design. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2013, 3(1): 459–467. doi.org/10.1159/000357122.

МЕСТО ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА ПОЗВОНОЧНЫХ СУСТАВОВ

Остеоартроз представляет собой основную нозологическую форму дегенеративных заболеваний суставов и характеризуется хроническим неуклонно прогрессирующим течением. В основе заболевания – нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, прежде всего в гиалиновом хряще. Использование в терапии остеоартроза препаратов структурно-модифицирующего действия (или хондропротекторов) является патогенетически обоснованным, позволяет значительно уменьшить дозировки нестероидных противовоспалительных препаратов и существенно снижает риск развития побочных эффектов. Наиболее изученными хондропротекторами в настоящее время являются хондроитина сульфат и глюкозамин.

Ключевые слова:

дорсалгия
спондилоартроз
структурно-модифицирующие препараты
хондроитина сульфат
глюкозамин

Актуальной проблемой современной медицины являются заболевания опорно-двигательного аппарата. Боли в области спины (дорсалгии) занимают второе место по частоте обращений к врачам (после острых респираторных заболеваний) и третье по частоте как причина госпитализации [1, 2]. Распространенность этого синдрома составляет 60–90% [1]. Согласно данным литературы, наиболее частыми причинами спондилогенной боли в позвоночнике являются остеохондроз и спондилоартроз (греч. *spondylos* – позвонок, *arthron* – сустав, *osis* – суффикс, обозначающий патологическое состояние), который встречается в 35% случаев у лиц трудоспособного возраста и в 65% случаев – у людей старше 65 лет [3]. Остеоартроз представляет собой основную нозологическую форму дегенеративных заболеваний суставов и характеризуется хроническим неуклонно прогрессирующим течением. В основе этого мультифакторного заболевания лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, прежде всего в гиалиновом хряще. Спондилоартроз нередко приводит к анкилозированию суставов и образованию клювовидных и шиловидных остеофитов по краям тел позвонков (деформирующий спондилез), сочетающихся с истончением и изменением межпозвоночных дисков, нарушением стабильности позвоночника, гипертрофией связочного аппарата и др. [4].

Остеохондроз позвоночника является основной причиной вертеброгенных болевых синдромов – цервикалгии, торакалгии, люмбалгии, люмбоишиалгии [5, 6]. В патогенезе остеохондроза позвоночника ведущую роль занимают дегенеративные изменения в межпозвоночных дис-

ках, реактивные дегенеративные изменения в межпозвоночных суставах и связках. Патологические проявления обусловлены нарушением обмена веществ в хрящевой ткани. Разрушение хрящевой ткани ассоциировано с деполимеризацией и уменьшением содержания протеогликанов, которые являются ее главными структурными компонентами. Под действием провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-1, хондроциты синтезируют матриксные металлопротеазы, разрушающие коллаген и протеогликан хряща. Гиперэкспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) усиливает синтез простагландинов [7]. Изменения, происходящие в фасеточном суставном хряще при спондилоартрозе на молекулярном уровне, характеризуются выработкой поврежденными хондроцитами несвойственного нормальной хрящевой ткани коллагена (короткого, не образующего фибрилл) и низкомолекулярных мелких протеогликанов, которые утрачивают способность формировать агрегаты с гиалуроновой кислотой (ГК) и могут выходить из матрикса хряща. Развивается протеогликановая недостаточность матрикса, в результате которой сначала поверхностная, а в последующем промежуточная и глубокая зоны хряща теряют гликозаминогликаны (ГАГ) – хондроитина сульфат (ХС), кератансульфат, ГК [7]. Что касается межпозвоночного диска, то он является компонентом межпозвоночного симфиза – сложного соединения позвонков в позвоночном столбе. В симфизах позвоночника, в отличие от синовиальных суставов между поверхностями позвонков, покрытых гиалиновым хрящом, находится не синовиальная жидкость, а специфическое образование хрящевой природы – межпозвоночный диск, состоящий из пульпозного ядра и фиброзного кольца. Первое по морфологической структуре приближается к гиалиновому хрящу за счет высокого содержания протеогликанов, ГК, коллагена II типа и воды, тогда как фиброзное кольцо относится к фиброзным хрящам с высоким содержанием коллагена (до 68%), преимущественно за счет коллагена I типа в наружных пластинах кольца, и богатым сульфитированными ГАГ, интегрированными в крупные молекулы протеогликанов, с характерной для них способностью удерживать воду [8].

Не всегда правильно оценивается вклад артроза дугоотростчатых (фасеточных) суставов [9, 10] (клиника спондилоартроза проявляется у 55% пациентов с болями в пояснично-крестцовой области) при наличии болевого синдрома. Артроз фасеточных суставов проявляется двусторонней болью, которая, в отличие от дискогенной боли, обычно локализуется паравертебрально, а не по срединной линии. Боль может иррадиировать в крестцово-подвздошное сочленение и бедро. Она усиливается при длительном стоянии, разгибании, но уменьшается или, по крайней мере, не усиливается при сидении или ходьбе. В ряде случаев боль локализуется над гребнем подвздошной кости и там же выявляются болезненные нижние зоны крепления широчайшей мышцы спины и квадратной мышцы поясницы. По утрам больные испытывают преходящую скованность. Характерно усиление боли при разгибании, особенно при одновременной ротации. Боль уменьшается при двусторонней блокаде фасеточных суставов. Диагноз подтверждается рентгенологически.

Проведение эффективной терапии остеоартроза представляет трудную задачу, что связано с хроническим и неуклонно прогрессирующим течением этого заболевания. Но все же следует делать все возможное, чтобы изменить такое течение остеоартроза и предупредить серьезные структурные изменения в тканях сустава. Это требует проведения длительной, практически постоянной комплексной терапии, воздействующей на основные звенья развития и прогрессирования данного заболевания. Важное значение имеет коррекция измененной программы движений с учетом как устранения асимметрии тела, неоптимального двигательного стереотипа, избегания провоцирующих нагрузок и поз, так и воздействия на психологические особенности пациентов.

Препараты, применяющиеся в терапии остеоартроза, делятся на две основные группы: симптомо-модифицирующие и структурно-модифицирующие. К первым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, миорелаксанты, а также кортикостероиды.

НПВП занимают важное место в лечении болевого синдрома при заболеваниях позвоночника. По заключению экспертов Cochrane, НПВП действительно эффективны для купирования как острой, так и хронической боли в спине независимо от причинного фактора боли [11]. Эти препараты должны назначаться в качестве первого шага ступенчатой терапии боли в спине. Следует помнить, что НПВП особенно эффективны на ранних стадиях развития боли. При острой боли дополнительно применяют ненаркотические анальгетики и миорелаксанты [12], целесообразно проведение параартикулярной блокады местным анестетиком подозрительного межпозвоночного сустава. При хронизации болевого синдрома, когда включаются центральные патофизиологические механизмы боли, монотерапия НПВП вряд ли будет эффективна [2, 13, 14]. Длительное использование анальгезирующих и противовоспалительных средств, возможно, приведет к уменьшению выраженности неприятных ощущений, однако не

остановит разрушения ткани, а значит, не предотвратит дальнейшее развитие заболевания. Пациент, использующий анальгетики, не чувствуя боли, зачастую превышает допустимую нагрузку на спину, что приводит к усугублению деструктивных изменений и быстрому прогрессированию патологии [15–17]. Поэтому при хроническом течении перспективным представляется лечение, сочетающее применение медикаментозной терапии, включающей миорелаксанты, НПВП, а также хондропротекторы, антидепрессанты, применение лечебной физкультуры, методов мануальной терапии и психотерапевтические воздействия (когнитивно-поведенческая психотерапия).

Что же касается структурно-модифицирующих (базисных, хондропротективных, хондромодулирующих) средств, то они способны контролировать течение заболевания, стабилизировать или даже приводить к обратному развитию имеющиеся в тканях сустава изменения путем коррекции нарушенного метаболизма гиалинового хряща. Хондропротекторы оказывают регенерирующее действие на хрящ, способствуя восстановлению хондроцитов и соединительной ткани. Вещества-хондропротекторы подавляют активность ферментов, отвечающих за дегенерацию дисков, но вместе с тем стимулируют репаративные и обменные процессы. Их использование может замедлить текущий дегенеративный процесс в позвоночнике и преодолеть тенденцию к хронизации боли в спине. К препаратам со структурно-модифицирующими свойствами относятся глюкозамин, комбинированные препараты хондроитина сульфата и глюкозамина, неомыляемые вещества сои и авокадо, биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, препараты гиалуроновой кислоты (ГК), стронция ранелат, имбирь (стандартизованный препарат экстракта *Zingler officinale* и *Alpinia galanga*) и эстрогены.

Остеохондроз позвоночника является основной причиной вертеброгенных болевых синдромов – цервикалгии, торакалгии, люмбагии, люмбоишиалгии. В патогенезе остеохондроза позвоночника ведущую роль занимают дегенеративные изменения в межпозвоночных дисках, реактивные дегенеративные изменения в межпозвоночных суставах и связках

Наиболее изученными на сегодняшний день являются ХС и глюкозамин. В рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании ХС и диклофенака более быстрое уменьшение выраженности клинических симптомов наблюдалось у больных, применявших НПВП, однако возврат этих симптомов отмечался сразу после отмены терапии. ХС, напротив, характеризовался более медленным началом терапевтического действия, сохранявшегося до 3 мес. после окончания лечения [18–20].

Препараты, структурно модифицирующие хрящ, обладают обезболивающим и противовоспалительным действием. Использование этих препаратов позволяет значительно уменьшить дозировки применяемых НПВП,

что существенно снижает риск развития побочных эффектов. В последнее время наблюдается тенденция использования симптоматических препаратов медленного действия также и при нарушении функции суставов позвоночника. К симптоматическим препаратам медленного действия относятся лекарства, принадлежащие к различным по химической структуре субстанциям, например глюкозамин, ХС [21]. Начало действия этих лекарств развивается медленно, в течение 4–6 нед., но, что представляется крайне важным, сохраняется на протяжении 2 и более месяцев после окончания лечения [22].

Препараты, структурно модифицирующие хрящ, обладают обезболивающим и противовоспалительным действием. Использование этих препаратов позволяет значительно уменьшить дозировки применяемых НПВП, что существенно снижает риск развития побочных эффектов

ХС и глюкозамин с позиций доказательной медицины среди хондропротекторных средств имеют высшую степень доказательности и достоверности результатов – категорию А, в связи с чем на их основе сегодня и производят большинство хондропротекторов, применяющихся в мировой практике [23–28]. Поэтому применение глюкозамина и хондроитина сульфата является патогенетически обоснованным.

Глюкозамин и ХС – естественные метаболиты хрящевой ткани. Глюкозамин является аминомоносахаридом, в организме он используется хондроцитами как исходный материал для синтеза протеогликанов, ГАГ и ГК. ХС образуется из глюкозамина. Крупная полианионная молекула ХС является важной частью структуры хряща и определяет его физико-химические свойства, а также служит основой для синтеза ГК. Однако существуют некоторые особенности механизмов действия этих двух солей. Так, ХС оптимизирует состав синовиальной жидкости, а глюкозамина гидрохлорид самостоятельно стимулирует выработку ХС [25, 29–31].

Впервые применение хондропротекторов (ХС) при хронической боли в спине было предпринято в исследовании Christensen K.D., Bucci L.R. в 1989 г., в котором была продемонстрирована их эффективность. ХС – это полидисахаридная молекула ГАГ с молекулярной массой от 6 000 до 50 000 Да. ХС обладает несколькими механизмами действия: способствует эндогенной продукции ГК и сульфатированных ГАГ, стимулирует метаболизм хондроцитов, повышая синтез коллагена и протеогликанов, ингибирует синтез ферментов эластазы и гиалуронидазы [32, 33]. В исследованиях *in vitro* было обнаружено, что добавление ХС к культуре хондроцитов дозозависимо повышало пролиферацию клеток. В ряде лабораторных исследований продемонстрирована способность ХС подавлять воспалительный процесс посредством NF-κB-пути [34]. Этот важный механизм действия ХС подтвержден в экспериментальных исследованиях: на модели адьювантного артрита у крыс, ХС достоверно уменьшал тяжесть артрита, подавляя

продукцию провоспалительных цитокинов, СРБ и фагоцитарную активность [35]. В другой экспериментальной модели остеоартроза назначение глюкозамина и ХС снижало экспрессию мРНК матричной металлопероксидазы (ММП), в частности ММП-3, и уменьшало дегенерацию суставного хряща [36].

Симптоматический эффект ХС у больных остеоартрозом подтвержден целым рядом клинических исследований. В 2012 г. в Швейцарии H. Schneider и соавт. [37] опубликовали анализ данных 39 работ, полученных из баз MEDLINE, Cochrane Register и EMBASE об эффективности ХС при остеоартрозе. По данным анализа 3 исследований, изучающих эффективность ХС при остеоартрозе коленных суставов с включением 588 больных, 291 из которых принимали ХС и 297 – плацебо, было показано, что ХС в дозе 1 г/сут статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов. Аналогичные данные получены в исследовании GAIT (международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 1 500 пациентов), в ходе которого подтвержден симптоматический эффект ХС (20% снижение интенсивности боли по WOMAC через 6 мес. терапии, $p = 0,002$), длительность наблюдения составила 2 года [38]. В другой части исследований был проанализирован структурномодифицирующий эффект ХС у больных с остеоартрозом коленных суставов. В двухгодичном двойном слепом рандомизированном исследовании с оценкой динамики сужения суставной щели у 300 пациентов с гонартрозом, принимавших ХС в суточной дозе 800 мг или плацебо (по 150 больных в каждой группе), отмечено, что в группе ХС наблюдалось значимое замедление прогрессирования гонартроза: ширина суставной щели (как минимальная, так и средняя) в конце исследования статистически не отличалась от исходной величины в отличие от группы плацебо [39]. В одном из недавно завершенных исследований с участием 600 пациентов с манифестным остеоартрозом коленных суставов, которые в течение 2 лет получали комбинированную терапию глюкозамином и ХС, структурномодифицирующий эффект оценивался с помощью МРТ. Было выявлено, что у больных, принимавших глюкозамин и ХС, независимо от необходимости дополнительного приема анальгетиков и НПВП, наблюдалось достоверное замедление потери объема суставного хряща [40].

В 2013 г. также были опубликованы данные анализа всех рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов и систематических обзоров, посвященных изучению эффективности ХС при остеоартрозе. Была использована база данных MEDLINE за период с 01.96 по 08.12. М. Hochberg с соавт. приводят доказательства симптоматического эффекта ХС, а также указывают на возможность замедления сужения суставной щели на фоне терапии этим препаратом. Было также отмечено, что ХС рекомендован для лечения остеоартроза коленных и тазобедренных суставов несколькими интернациональными сообществами. Более того, ХС имеет лучший профиль безопасности по сравнению с другими средствами для лечения ОА [41].

Одним из хондропротекторов с достаточно большой доказательной базой является глюкозамин [42–44]. Впервые он был выделен в 1876 г., но активно изучается лишь на протяжении последних 20 лет. В организме человека глюкозамин представлен в виде биологически активной формы – N-ацетилглюкозамина. Этот метаболит содержится в сыворотке крови, в органах и тканях (больше всего – в почках), в суставном хряще и участвует в биосинтезе гликозаминогликанов. В экспериментальных исследованиях доказано, что глюкозамин стимулирует синтез протеогликанов, ингибирует деградацию протеогликанов и стимулирует регенерацию хряща после экспериментально вызванного повреждения [45–48]. Глюкозамина сульфат входит в состав матрикса хрящевой ткани, участвует в синтезе клеточной мембраны, коллагена и костного матрикса, а также в синтезе гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов, суставных протеогликанов, муцина и гиалуроновой кислоты. Кроме того, глюкозамин проявляет противовоспалительные свойства, замедляет процессы деградации суставного хряща за счет его метаболической активности, способности угнетать активность интерлейкина-1, лизосомальных ферментов, коллагеназы и фосфолипазы A2 [44, 47, 49]. Таким образом, глюкозамина сульфат реализует симптом-модифицирующее и хондромодулирующее действие. Глюкозамина сульфат имеет малую (215,64 г/моль) молекулярную массу, легко проникает через тканевые барьеры.

В экспериментальных исследованиях доказано, что глюкозамин стимулирует синтез протеогликанов, ингибирует деградацию протеогликанов и стимулирует регенерацию хряща после экспериментально вызванного повреждения

Эффективность глюкозамина при ОА изучена достаточно хорошо [50]. В кокрановском обзоре 2005 г., включающем 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (2 596 больных, из которых 1 182 получали глюкозамин), терапия ГС приводила к значимому уменьшению интенсивности боли в суставах и улучшению функции по индексам Лекена и WOMAC (отличия от плацебо были достоверны). В 2 исследованиях продемонстрирован структурно-модифицирующий эффект ГС при ОА коленных суставов: ГС достоверно замедлял сужение суставной щели по сравнению с плацебо. Во всех анализируемых исследованиях доза ГС составила 1 500 мг/сут, в большинстве из них оценивался эффект ГС при ОА коленных суставов (16 исследований), в 2 исследованиях участвовали пациенты с различной локализацией процесса и еще в 2 локализация не уточнялась. Обзор касательно безопасности, проведенный в 2011 г., показал, что длительное употребление глюкозамина не ассоциируется с риском сердечно-сосудистых заболеваний [51]. В еще двух метаанализах не было обнаружено увеличения общего количества неблагоприятных явлений по отношению к плацебо [51].

По данным L. Lippielo и соавт. (1999), совместное применение ХС и глюкозамина гидрохлорида в эксперименте увеличивало продукцию ГАГ хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [52]. 6-месячное крупное (1 583 пациента) мультицентровое двойное слепое плацебо- и целекоксиб-контролируемое исследование GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial) показало, что комбинация глюкозамина и хондроитина сульфата более эффективна при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, обусловленном остеоартрозом коленного сустава, чем монопрепараты, плацебо и целекоксиб. Уровень ответа на терапию в группе комбинации был значительно выше, чем в группе плацебо (79,2% vs 54,3%, $p = 0,002$) [53]. Имеющиеся доказательства симптом-модифицирующего (уменьшение болевого синдрома и, соответственно, потребности в приеме противовоспалительных препаратов, улучшение функционального состояния больных) и хондропротективного действия ГС и ХС также способствовали созданию лекарственных средств на основе их комбинации с целью получения возможно большего суммарного эффекта по сравнению с монотерапией этими препаратами. Использование в комбинированных препаратах вместо ГС другой субстанции – глюкозамина гидрохлорида – связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [54].

Препаратом, при применении которого наблюдается сочетание противовоспалительного и обезболивающего действия со стойким модифицирующим эффектом, является Терафлекс Адванс, в одной капсуле которого содержится хондроитина сульфат 200 мг, глюкозамина гидрохлорид 250 мг и ибупрофен 100 мг. Терафлекс Адванс оказывает быстрое обезболивающее и противовоспалительное действие [55] и является более безопасным по сравнению с другими НПВП [56, 57]. При совместном приеме глюкозамина и ибупрофена их взаимодействие позволяет добиться снижения дозы последнего в 2,4 раза, сохранив обезболивающий эффект, что, безусловно, важно для безопасности лечения [58–60]. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 нед. Затем переходят на Терафлекс, который представляет собой комбинацию двух солей – ХС (400 мг) и глюкозамина гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Терафлекс в первые три недели лечения назначается в дозе 1 капсула 3 раза в день, затем 2 раза в день. А.М. Лиля с соавт. провели исследование [61] по оценке эффективности и переносимости Терафлекса при остеоартрозе коленных суставов и позвоночника. Уже через 1 мес. отмечено снижение боли на фоне лечения Терафлексом, не уступающее таковому при использовании диклофенака. При продолжении лечения выраженность эффекта у больных, получавших Терафлекс, нарастала, в то время как у больных, леченных диклофенаком, дальнейшего нарастания анальгетического эффекта не отмечено. Начиная со 2-го месяца исследования различия в выраженности обезболивания между группами стали достоверными ($p < 0,05$), а к концу исследования степень достоверности различий возросла ($p < 0,01$). По данным другого исследования, было показано, что Терафлекс является эффективным

средством лечения нейродистрофических проявлений шейного остеохондроза. Проведение курса лечения Терафлексом в течение 2 мес. сопровождалось регрессом болевого синдрома, увеличением объема движений в плечевом суставе [62]. Поскольку хондропротекторы – это лекарства замедленного действия, курс лечения может продолжаться от 3 мес. до полугода и более, только при таких длительных приемах от лекарства будет эффект.

Таким образом, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (спондилоартроз, остеохондроз) играют весомую роль в развитии спондилогенных дорсалгий. Учитывая патогенетические процессы, лежащие в основе спондилоартроза, остеохондроза и спондилеза позвоночника, не следует забывать, что особую роль в лечении данных заболеваний играет назначение препаратов с хондропротективным действием.



ЛИТЕРАТУРА

1. Цементит С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии. Под ред. Е.И. Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
2. Вознесенская Т.Г. Боли в спине: взгляд невролога. *Consilium medicum*, 2006, 8(2): 257-261.
3. Мендель О.И., Никифоров А.С. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение. *РМЖ*, 2006, 14(4): 34-39.
4. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.П. Штока, О.С. Левина. М.: МИА, 2006. 520 с.
5. Пизова Н.В. Костно-суставные боли в грудном отделе позвоночника и грудной клетке. *Медицинский совет*, 2014, 4: 88-93.
6. Пизова Н.В. У Вашего пациента боль в нижней части спины. Что делать? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013, 1:69-74
7. Эборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения. *Фарматека*, 2006, 19: 35-40.
8. Шостак Н.А. Современные подходы к терапии боли в нижней части спины. *Consilium medicum*, 2003, 5(8): 457-461.
9. Воробьева О.В. Боли в спине. *РМЖ*, 2003, 10: 594-598.
10. Шостак Н.А. Современные подходы к терапии боли в нижней части спины. *Consilium medicum*, 2003, 8: 27-29.
11. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006.
12. Подчуфарова Е.В. Хронические боли в спине: патогенез, диагностика, лечение. *Русский медицинский журнал*. 2003, 11(25): 1395-1401.
13. Неспецифическая боль в нижней части спины: клинические рекомендации. Под ред. Ш.Ф. Эрдеса. М.: КомплектСервис, 2008. 70 с.
14. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2009, 1: 19-22.
15. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991. С. 30-145.
16. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Веина. М.: Медпресс, 1999. С. 217-83.
17. Waddell G. The back pain revolution. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
18. Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
19. Hall H. Back pain. JH Noseworthy (eds). Neurological therapeutics: principles and practice. London: Martin Dunitz, 2003.
20. Morreale P et al. Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
21. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatol. (Oxford)*, 2006, 45(2): 129-138.
22. Hochberg MC, Dougados M. Pharmacological therapy of osteoarthritis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol*, 2001, 15(15): 583-593.
23. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R et al. Inter-mittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomised, double-blind, multicentre study versus placebo. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2004: 269-276.
24. De los Reyes GC, Koda RT, Lien EJ. Glucosamin and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey. *Prog. Drug. Res.*, 2000, 55: 81-103.
25. McAlindon T, LaValley M. Glucosamin and Chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis. *JAMA*, 2000, 283: 1469-1475.
26. Simanek V, Kren V, Ulrichova J, Gallo J. The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals? *Biomed. Papers.*, 2005, 149 (1): 51-56.
27. Wim J van Blitterswijk, Jos CM van de Nes, Paul IJM. Wuisman Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2003, 3: 2.
28. Towheed TE, Anastassiades TP. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis. Evidence is widely touted but incomplete. *JAMA*, 2000, 283: 1483-1484.
29. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27: 205-211.
30. Richy F, Bruyere O, Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163: 1514-1522.
31. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. CD002946-CD002946.
32. Ronca F, Palmieri L, Panucci P, Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6: S14-S21.
33. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res*, 2000, 381: 229-240.
34. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011, 19(6): 299-306.
35. Bauerova K, Ponist S, Kuncirova V et al. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage.*, 2011, 19(11): 1373-9.
36. Taniguchi S, Ryu J, Seki M et al. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*, 2012, 30(5): 673-8.
37. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with stratumR. *Open Rheumatol J*, 2012, 6: 183-9.
38. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1459-64.
39. Michel BA, Stucki G, Frey D et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 779-786.
40. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*, 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
41. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(3): 259-67.
42. Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil. Med.*, 1999, 164 (2): 85-91.
43. McAlindon T, LaValley M. Glucosamin and Chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis. *JAMA*, 2000, 283: 1469-1475.
44. Register JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001, 357: 251-256.
45. Hall H. Back pain. Neurological therapeutics: principles and practice. Ed. by H. Hall, J.H. Noseworthy. London: Martin Dunitz, 2003.
46. Simanek V, Kren V, Ulrichova J, Gallo J. The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals? *Biomed. Papers.*, 2005, 149(1): 51-56.
47. Tiraloche G, Girard C, Chouinard L et al. Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1118-1128.
48. Towheed TE, Anastassiades TP. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis. Evidence is widely touted but incomplete. *JAMA*, 2000, 283: 1483-1484.
49. Wim J van Blitterswijk, Jos CM van de Nes, Paul IJM. Wuisman. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2003, 3: 2.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ТЕРАФЛЕКС®



Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!¹

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

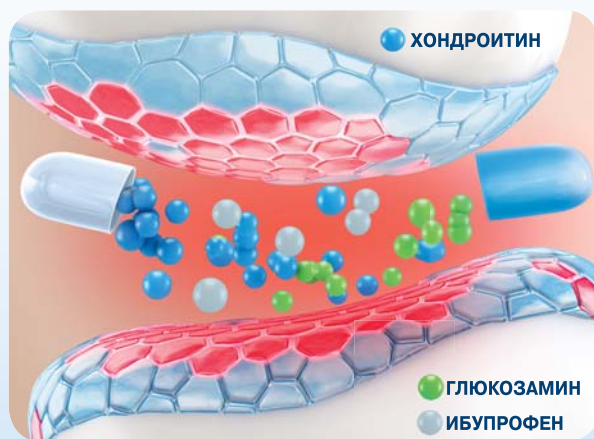
- уменьшение боли с первых дней применения¹
- одновременно обезболивающий и хондропротективный эффект²
- увеличение приверженности пациентов терапии¹



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг
- ибупрофен – 200 мг

2 дней
2 капсулы 3 раза в сутки*



ТЕРАФЛЕКС®:

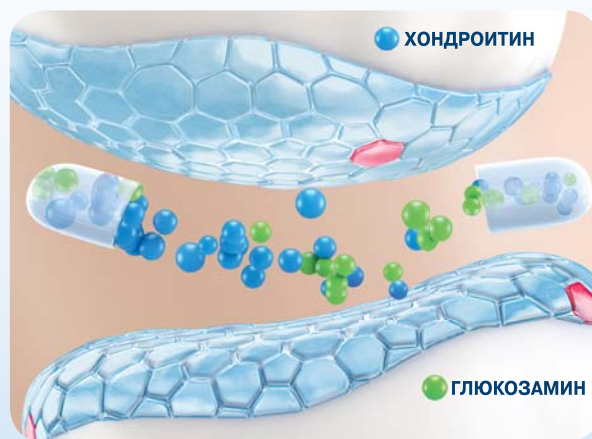
- комбинация эффективных доз глюкозамина и хондроитина³
- замедление прогрессирования остеоартроза³
- уменьшение приема НПВС⁴



Терафлекс® 1 капсула содержит:

- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг

9 дней
1 капсула 2-3 раза в сутки**



Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата, к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, язвенный колит). Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкальциемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Тяжелая сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Побочное действие: При применении препарата Терафлекс® Адванс возможны: тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции; эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Способ применения и дозы: Взрослым применять по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение препарата следует согласовывать с врачом. Подробная информация в полной инструкции по применению. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс®. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I-III стадии, остеохондроз. Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 15 лет первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится. Возможны нарушения функции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции.

1. Зюкова Е.В., Глюкозамин и хондроитина сульфат в терапии остеоартроза. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия № 2 (52) | 2013. 2. Инструкция по применению препарата Терафлекс Адванс. 3. Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С., Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, РМЖ. Неврология и психиатрия, №10, 2014. 4. Инструкция по применению Препарата Терафлекс.

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ:

КАК ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ?

Выявление причины полиневропатического синдрома является непростой клинической задачей. Нередко пациенты проходят с диагнозом «полиневропатия неясного генеза». В то же время именно этиологическое лечение полиневропатии является наиболее эффективным. В статье представлены основные клинические и параклинические характеристики различных полиневропатий, их причины. Также обсуждаются возможности патогенетической терапии полиневропатий комплексом нейротропных витаминов группы В.

Ключевые слова:

полиневропатия
диагностика
методы исследования
лечение
Нейромультивит

Полиневропатии (ПНП) являются частым заболеванием нервной системы и, по различным данным, составляют 2,4–8% в популяции [9–11]. Обследование пациента с полиневропатическим синдромом является одной из самых сложных в практике врача-невролога. Поставить диагноз ПНП, выявив характерные клинические симптомы, не представляет трудностей. Гораздо сложнее выявить этиологические факторы, которые привели к повреждению периферических нервов. Так, согласно результатам D. Lubes, рутинное обследование пациентов с ПНП позволяет установить причину ПНП в 69% случаев [8]. Клинические рекомендации по ведению пациентов с полиневропатическим синдромом приведены в таблице 1.

Ниже предлагается последовательная диагностика пациентов с полиневропатическим синдромом с целью выявления этиологии заболевания.

Таблица 1. Клинические рекомендации по ведению пациентов с ПНП [6]

Клинические рекомендации	Уровень доказательности
Первичное обследование пациента с ПНП должно включать общий и биохимический анализы крови, определение концентрации витамина В12 и тиреотропного гормона	C
ЭНМГ рекомендована, если симптомы ПНП сохраняются и если лабораторное, тщательное клиническое обследование и анамнез не выявили причину ПНП	C
Симптоматическое лечение болевого синдрома при ПНП включает противоспазматические препараты, трициклические антидепрессанты и локальные анестетики	B

Детальный анализ анамнеза заболевания. Одним из важных ключей к диагнозу служит течение ПНП. По продолжительности все ПНП делятся на 1) острые (менее 4 нед.); 2) подострые (1–3 мес.) и 3) хронические (более 4 мес.). Наиболее частой причиной ПНП с острым началом является синдром Гийена – Барре. Именно длительность заболевания позволяет провести дифференциальный диагноз между синдромом Гийена – Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП), т. к. клиническая картина этих заболеваний схожа по распределению двигательных и чувствительных расстройств. Примером ПНП с подострым началом является ПНП на фоне васкулита с развитием множественной мононевропатии. Гораздо чаще в клинической практике встречаются хронические ПНП, такие как диабетическая, алкогольная ПНП, наследственные сенсорно-моторные невропатии (болезнь Шарко – Мари – Тута).

Важно подробно расспросить пациента о сопутствующих заболеваниях и состояниях, т. к. наиболее частой причиной хронических полиневропатий являются соматические заболевания. Иногда именно полиневропатия является первым симптомом заболевания

Следует помнить, что отдельные варианты хронических ПНП могут протекать с острым началом, например, диабетическая невропатия краниальных нервов, острая болевая диабетическая невропатия, острая алкогольная ПНП. Важно подробно расспросить пациента о сопутствующих заболеваниях и состояниях, т. к. наиболее частой причиной хронических ПНП являются соматические заболевания. Иногда именно ПНП является первым симптомом заболевания. Наследственные невропатии являются наиболее частой причиной хронических ПНП, поэтому так важно подробно расспрашивать наследственный анамнез [11]. Пациенты, особенно в пожилом возрасте, употребляют большое количество лекарственных средств. Следует также помнить и о лекарственных ПНП. Наиболее часто повреждение периферических нервов вызывает назначение амиодарона, фенитоина, статинов, некоторых антибиотиков, химиопрепаратов [11].

Клинический паттерн полиневропатического синдрома. Следующим этапом диагностического поиска является неврологический осмотр, включающий обследование двигательной, чувствительной и вегетативной (автономной) систем. В зависимости от вовлечения тех или иных нервных волокон ПНП делятся на:

- 1) моторные (острая моторная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, мультифокальная моторная невропатия, порфиридная ПНП);
- 2) сенсорные (наследственная сенсорно-вегетативная невропатия);
- 3) моторно-сенсорные с преобладанием двигательных нарушений (острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; наследственная моторно-сенсорная невропатия Шарко – Мари);
- 4) сенсорно-моторные ПНП с преобладанием сенсорного компонента (диабетическая, алкогольная, амилоидная, ПНП на фоне дефицита витамина В1, В12, уремиическая ПНП, ПНП при саркоидозе).

При ПНП с вовлечением тонких нервных волокон часто наблюдается поражение автономной нервной системы с вовлечением различных систем: сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой, дыхательной систем, потоотделения, зрачковых реакций на свет. Наиболее грозным и опасным для жизни проявлением автономной ПНП является кардиальная автономная невропатия (КАН), т. е. нарушение вегетативной иннервации сердца и сосудов. Для этой формы характерны тахикардия покоя, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия (например, при амилоидной ПНП), безболевая ишемия миокарда (например, при диабетической ПНП). При наличии у пациента КАН статистически значительно повышается риск смертности среди пациентов [12]. ПНП с поражением автономных нервных волокон представлены в *таблице 2*.

Таблица 2. Полиневропатии с поражением вегетативных нервных волокон

1	Амилоидная ПНП	5	ПНП на фоне химиотерапии
2	Алкогольная ПНП	6	Порфиридная ПНП
3	Диабетическая ПНП	7	ПНП на фоне дефицита витамина В12
4	Паранеопластическая ПНП	8	Первичная пандизавтономия

Среди ПНП с поражением сенсорных нервных волокон следует анализировать преимущественное вовлечение тонких или толстых нервных волокон. Так, при ПНП с поражением тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон (невропатии тонких нервных волокон) наблюдается болевой невропатический синдром различной интенсивности. Наличие у пациента характерных жалоб, таких как покалывание, жгучие, стреляющие боли, зябкость, позволяет сузить круг возможных ПНП (*табл. 3*). Если же у пациента преобладают

Таблица 3. Полиневропатии с выраженным болевым синдромом [3]

Острые	Хронические
а. Синдром Гийена – Барре б. Порфиридная ПНП	а. Диабетическая ПНП б. Алкогольная ПНП в. Амилоидная ПНП г. Идиопатическая ПНП тонких нервных волокон д. Токсическая ПНП (на фоне химиотерапии, при отравлении тяжелыми металлами) и. Лекарственные ПНП к. Уремическая ПНП

симптомы поражения толстых чувствительных нервных волокон с развитием сенситивной атаксии, то следует проводить дифференциальный диагноз между демиелинизирующими ПНП (ХВДП, парапротеинемические ПНП). По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс, как правило, вовлекаются все типы нервных волокон. Например, при диабетической ПНП пациент может жаловаться на невропатические боли и в то же время на значительное снижение вибрационной чувствительности в ногах, что приводит к частым падениям [11, 12].

Характер распределения клинических симптомов. Анализ распределения двигательных и чувствительных расстройств также служит ключом к постановке правильного диагноза (*табл. 4*). Например, мононевропатии как изолированный синдром часто встречаются при беременности, климаксе у женщин, гипотиреозе или связаны с характером трудовой деятельности пациента. Но в то же время мононевропатии могут быть симптомом и более распространенного поражения периферических нервов, например при диабетической ПНП, амилоидозе или наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления. Также следует очень настороженно относиться к пациентам с повреждениями периферических нервов в местах, нетипичных для компрессии. Это может свидетельствовать о васкулите или быть проявлением

Таблица 4. Фокальные и мультифокальные формы ПНП

1	Диабетическая ПНП
2	ПНП на фоне гипотиреоза
3	ПНП на фоне акромегалии
4	Амилоидная ПНП
5	Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления
6	ПНП при васкулитах
7	Мультифокальная моторная невропатия
8	Синдром Льюиса – Самнера (мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорно-моторная невропатия)

мультифокальной моторной невропатии (аутоиммунной демиелинизирующей форме невропатии с формированием блоков проведения возбуждения в местах, нетипичных для компрессии).

При ПНП с поражением тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон (невропатии тонких нервных волокон) наблюдается болевой невропатический синдром различной интенсивности. Наличие у пациента характерных жалоб, таких как покалывание, жгучие, стреляющие боли, зябкость, позволяет сузить круг возможных ПНП

При большинстве ПНП (дисметаболические, токсические) начальные симптомы возникают в дистальных отделах ног, и по мере прогрессирования заболевания процесс распространяется на верхние конечности. В то же время нередко симптомы в ногах обусловлены полиневропатией, а в руках наблюдаются множественные мононевропатии, например при сахарном диабете, амилоидозе. Однако существуют формы ПНП, для которых характерно поражение именно верхних конечностей. К таким ПНП относится мультифокальная моторная невропатия, которая характеризуется асимметричным дистальным верхним парализмом и гипотрофиями мышц при отсутствии чувствительных нарушений.

При демиелинизирующих ПНП (острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП, парепроотеинемические ПНП, табл. 5) поражение нервов рук и ног наблюдается не последовательно, а одновременно в

Таблица 5. Варианты демиелинизирующих и аксональных невропатий

Демиелинизирующие ПНП	Аксональные ПНП
Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия	Диабетическая ПНП
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия	Алкогольная ПНП
Мультифокальная моторная невропатия	ПНП при гипотиреозе
Наследственная моторно-сенсорная невропатия I типа	Наследственная моторно-сенсорная невропатия II типа
Парапротеинемические ПНП	ПНП на фоне химиотерапии
	Лекарственная ПНП
	Инфекционная ПНП
	ПНП при системных заболеваниях соединительной ткани
	Паранеопластические ПНП
	ПНП на фоне дефицита витаминов B1, B6, B12

связи с генерализованным вовлечением нервных корешков и периферических нервов.

Основным инструментальным диагностическим методом исследования при ПНП является **электронейромиография (ЭНМГ)**. Цели ЭНМГ:

- 1) выявление поражения периферических нервов (двигательных, чувствительных);
- 2) определение ведущего характера поражения нервов (аксонопатия или миелінопатия);
- 3) выявление распределения повреждения нервов (симметричное, асимметричное, локальное, мультифокальное или диффузное);
- 4) дифференциальный диагноз с другими неврологическими заболеваниями (радикулопатия, компрессионно-ишемические невропатии, миастения, болезнь моторного нейрона);
- 5) определение прогноза заболевания по степени выраженности аксонального поражения;
- 6) динамика изменений в периферических нервах на фоне лечения.

Для уточнения этиологии ПНП наиболее ценной информацией является уточнение характера патологического процесса. Так, ЭНМГ-признаками демиелинизации являются:

- 1) снижение скорости распространения возбуждения более чем на 30% от нижней границы нормы как минимум в 2 исследованных нервах;
- 2) увеличение дистальной (резидуальной) латенции более чем на 50% от верхней граница нормы (исключая синдром карпального канала);
- 3) увеличение латентности F-волны более чем на 30% от верхней границы нормы как минимум в 2 исследованных нервах;
- 4) выпадение F-волны в 2 нервах при амплитуде М-ответа более 20% от нижней границы нормы + по крайней мере еще один признак демиелинизации;
- 5) наличие блоков проведения возбуждения (снижение проксимальной амплитуды М-ответа по отношению к дистальной более 50%, если амплитуда дистального М-ответа составляет более 20% от нижней границы нормы в 2 нервах или в 1 нерве + по крайней мере еще один признак демиелинизации [7].

Если у пациента преобладают симптомы поражения толстых чувствительных нервных волокон с развитием сенситивной атаксии, то следует проводить дифференциальный диагноз между демиелинизирующими ПНП (хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, паранеопластические ПНП)

При приобретенных демиелинизирующих ПНП проявления демиелинизации могут отличаться в различных нервах рук и ног, носить сегментарный характер. При наследственных демиелинизирующих ПНП проявления демиелинизации носят диффузный равномерный характер по всему длиннику нерва. Некоторые

ЭНМГ-признаки демиелинизации являются специфичными для отдельных невропатий. Так, увеличение латентности F-волн или их выпадение являются ранним диагностическим критерием острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, а наличие блоков проведения возбуждения является патогномоничным признаком мультифокальной моторной невропатии [5, 11].

Признаком аксонального поражения нервов является снижение амплитуды М-ответа. Ограничением ЭНМГ-исследования является то, что оно оценивает функцию толстых миелинизированных нервных волокон. При подозрении на невропатию тонких нервных волокон следует использовать другие методики, такие как количественное сенсорное тестирование, биопсию кожи. Результаты ЭНМГ-исследования должны оцениваться в совокупности с клинической картиной ПНП и анамнезом заболевания.

Следующим этапом диагностического поиска являются лабораторные методы исследования. В *таблице 6* представлен перечень скрининговых лабораторных тестов при подозрении на ПНП. В отдельных случаях возникает необходимость в проведении дополнительных тестов, например при подозрении на системное заболевание соединительной ткани и паранеопластическую ПНП. Если у пациента наблюдается клиническая картина острой или хронической демиелинизирующей полирадикулоневропатии и получены соответствующие данные при ЭНМГ-исследовании, то возможно проведение люмбальной пункции и анализа цереброспинальной жидкости. Аутоиммунное поражение нервных корешков приводит к повышению уровня белка в цереброспинальной жидкости. Также информативным лабораторным тестом при аутоиммунных невропатиях является определение антител к ганглиозидам периферического миелина, в частности к ганглиозиду GM1 при мультифокальной моторной невропатии [5].

Таблица 6. Перечень скрининговых лабораторных исследований при ПНП [13]

1	Анализ крови на глюкозу
2	Анализ крови на печеночные ферменты
3	Анализ крови на витамин B12
4	Анализ крови на выявление парапротеина (иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови)
5	Анализ крови на гормоны щитовидной железы
6	Клинический анализ крови
7	Анализ крови на ревматические пробы

Биопсия нерва как диагностический метод имеет очень ограниченное применение, например, при диагностике ПНП на фоне васкулита, амилоидоза, саркоидоза. Большее распространение приобретает биопсия

кожи как высокочувствительная диагностическая методика невропатии тонких волокон [12]. В России описанные методики используется в основном для научных целей.

Лечение ПНП складывается из следующих принципов:

1) этиологическое лечение, направленное на устранение или уменьшение действия повреждающего фактора; 2) патогенетическое лечение, исходя из механизмов повреждения периферических нервов; 3) симптоматическое (коррекция вегетативных расстройств, лечение невропатического болевого синдрома).

При большинстве ПНП (дисметаболические, токсические) начальные симптомы возникают в дистальных отделах ног, и по мере прогрессирования заболевания процесс распространяется на верхние конечности

Традиционно при заболеваниях периферической нервной системы используются нейротропные комплексы, содержащие большие дозы витаминов группы В (B1 B6, B12). Витамины обладают множеством метаболических и клинических эффектов. Так, витамин B1 (тиамин) в результате фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, которая является коферментом многих ферментных реакций. Тиамин в качестве кофермента дегидрогеназных комплексов цикла Кребса регулирует пентозофосфатный цикл, тем самым контролирует процессы утилизации глюкозы. В высоких концентрациях он способен снижать процессы гликирования белков. Поэтому его назначение патогенетически оправданно при диабетической ПНП. Тиамин оказывает также нейротропное действие, участвуя в проведении нервного импульса, процессах ремиелинизации нервной ткани путем активации фосфолипазы-А, улучшает аксоплазматический транспорт посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ, модулирует нервно-мышечную передачу путем участия в синтезе норадреналина, а также участвует в углеводном, жировом, белковом обменах. Витамин B6 участвует в синтезе транспортных белков и сфингозина – структурного элемента мембраны нервного волокна и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота). Витамин B12 обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки. Применение витамина B12 способствует не только ремиелинизации (путем активации транسمетилирования, обеспечивающего синтез фосфатидилхолина, входящего в мембраны нервных клеток), но и снижению интенсивности болевого синдрома, что связано с собственным антиноцицептивным действием высоких доз витамина B12. Таким образом, витамины группы В улучшают регенераторные процессы в периферических нервах и восстанавливают их функцию.

Одним из препаратов, содержащих высокие дозы витаминов группы В, является Нейромультивит. В 1

таблетке препарата содержится 100 мг тиамин, 200 мг пиридоксина и 0,2 мг цианокобаламина. Одним из показаний Нейромультивита являются «полиневропатии различной этиологии». Препарат следует принимать по 1 таблетке до 3 раз в день в среднем в течение 4–6 нед.

Традиционно при заболеваниях периферической нервной системы используются нейротропные комплексы, содержащие большие дозы витаминов группы В. Витамин В1 (тиамин) в высоких концентрациях способен снижать процессы гликирования белков, поэтому его назначение патогенетически оправданно при диабетической ПНП

Благодаря своим компонентам Нейромультивит оказывает комплексное регенераторное, антиоксидантное, обезболивающее, нейротрофическое действие. Эффективность Нейромультивита была доказана в лечении диабетической и алкогольной ПНП [1, 2, 4]. Так, А.Ю. Токмакова с соавт. провели исследование по оценке эффективности Нейромультивита в лечении диабетической полиневропатии в дозе 3 таблетки в сутки в течение 3 мес. На фоне лечения у пациентов наблюдалось достоверное улучшение тактильной и вибрационной чувствительности, уменьшение болевого синдрома и улучшение нейрофизиологических показателей [4]. Преимуществом Нейромультивита является возможность проведения терапии в амбулаторных условиях.

И.В. Жиров с соавт. провели сравнительное исследование эффективности Нейромультивита и стандартной парентеральной терапии витаминами В1, В6, В12 у пациентов с алкогольной ПНП. В обеих терапевтических груп-

пах отмечалось достоверное уменьшение интенсивности боли. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о возможности равноценной замены парентеральной терапии витаминами группы В на таблетированный препарат Нейромультивит у пациентов с алкогольной ПНП.

Патогенетическая терапия острых и хронических аутоиммунных демиелинизирующих ПНП (синдром Гийена – Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, мультифокальная моторная невропатия) включает в себя назначение иммуноглобулина G в суммарной дозе 2 г/кг веса (уровень доказательности А). При хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии препаратами второй линии являются кортикостероиды и цитостатики [7, 11].

Симптоматическая терапия ПНП включает в себя купирование болевого синдрома.

Таким образом, комплексное обследование с детальным клиническим анализом пациентов с полиневропатическим синдромом в большинстве случаев позволяет поставить правильный диагноз и назначить эффективное лечение. Однако, несмотря на современные лабораторные и инструментальные методы исследования, часть пациентов остается с диагнозом «ПНП неясного генеза» и не получает этиологическое лечение, что существенно ухудшает прогноз заболевания. За такими пациентами следует наблюдать: нередко в последующем правильный диагноз «ставит время», когда у пациента появляются, например, симптомы системного заболевания соединительной ткани или злокачественного гематологического заболевания. В комплексном лечении ПНП хорошо зарекомендовало себя назначение нейротропных витаминов группы В, которые содержатся в препарате Нейромультивит.



ЛИТЕРАТУРА

- Бреговский В.Б., Белогурова Е.В., Кузьмина В.А. Применение Нейромультивита у больных с хронической формой диабетической сенсомоторной полинейропатией нижних конечностей. *Новые лекарственные препараты*, 2002, 6: 7–10.
- Жиров И.В., Федина М.А., Покровский А.Б. Опыт применения препарата Нейромультивит при алкогольной полинейропатии. *Новые лекарственные препараты*, 2002, 12: 10–18.
- Левин О.С. Полиневропатии. МИА, 2005. С. 161–221.
- Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2001, 2, 7: 33–35.
- Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Яхно Н.Н. Мультифокальная моторная невропатия. Клиническое, электрофизиологическое и иммунологическое исследование. *Неврологический журнал*, 2008, 3: 12–17.
- Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2010, Apr 1, 81(7): 887–892.
- European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. *J. Peripher Nerv Syst.*, 2010, Mar, 15(1): 1–9.
- Lubec D, Müllbacher W, Finsterer J. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Postgrad Med J*, 1999 Dec, 75(890): 723–727.
- Martyn C, Hughes R. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, Apr, 62(4): 310–318.
- Hughes R.A. Peripheral neuropathy. *BMJ*, 2002, 324(7335): 466–469.
- Peripheral neuropathy. Ed. P Dick, PK Thomas. Philadelphia: Elsevier Saunders-4th ed. 2005. V.1.2. 2754 p.
- Tesfaye S, Boulton A.J., Dyck P.J. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, Oct, 33(10): 2285–2293.
- Willison HJ, Winer JB. Clinical evaluation and investigation of neuropathy. *J. of Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, Jun, 74: Suppl 2:ii3–ii8.

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ:

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

В статье представлены эпидемиологические аспекты острого среднего отита среди детского и взрослого населения в мире, рассмотрены вопросы этиологии заболевания и изложены основные принципы антибактериальной терапии в современное время.

Ключевые слова:

*острый средний отит
антибактериальная терапия*

Воспалительные заболевания среднего уха встречаются во всех возрастных группах. По данным L. Monasta et al. [1], ежегодно около 10,85% жителей Земли заболевают средним отитом, причем 51% из них – это дети до 5 лет. Глобальный показатель заболеваемости является самым высоким в возрастной группе от 1 года до 4 лет (60,99%) и в первый год жизни (45,28%). Далее заболеваемость снижается до 1,49% в возрастной группе 35–44, а затем снова повышается, хотя и незначительно, и после 75 лет составляет 2,3%. Исследование L. Monasta et al. [1] является первой (и пока единственной) попыткой систематического обзора имеющейся информации по распространенности острого и хронического среднего отита. Среди трудностей, с которыми авторы столкнулись в работе, главными были: дефицит или отсутствие данных по ряду регионов и возрастных групп, а также неоднородность имеющейся информации, обусловленная отсутствием общепризнанных дефиниций и четко структурированных классификаций. Следует отметить, что с 2012 г. в этом плане существенных изменений не произошло.

Согласно K. Kong, H.L.C. Coates [2], следует выделять такие формы воспаления среднего уха:

- острый средний отит без перфорации: характеризуется наличием выделений из среднего уха с признаками гнойного заражения, которые могут включать оталгию, лихорадку, раздражительность, рвоту и/или диарею;
- острый средний отит с перфорацией: острая гнойная инфекция с выделениями в течение не менее 7 дней;
- периодический острый средний отит: 3 эпизода в течение 6 мес. или 4–5 в течение года;
- средний отит с выпотом: характеризуется отсутствием симптомов гнойной инфекции;
- хронический гнойный средний отит: характеризуется стойкими, продолжительностью более 6 нед., выделениями из среднего уха.

Средний отит и острые инфекции верхних дыхательных путей не только имеют много общих симптомов, но и часто оказываются коморбидными друг другу, особенно

среди детей. Как правило, острый отит развивается спустя 3–4 дня после появления первых симптомов острой респираторной инфекции [3]. По наблюдениям J.M. Legros et al. [4], во Франции почти у 90% пациентов с подозрением на острый средний отит врачи общей практики наблюдают кашель и насморк. По разным данным, в 50–70% случаев воспаление среднего уха развивается одновременно с простудой или инфекцией верхних дыхательных путей, а от 29 до 61% случаев таких инфекций развивается в средний отит [5–7]. Риск развития острого среднего отита повышается, когда воспалительный процесс в верхних дыхательных путях инициирован вирусно-бактериальной инфекцией [8, 9].

Среди общего числа больных с различными заболеваниями ЛОР-органов острый средний отит диагностируется в 20–30% случаев. Особенно часто это заболевание развивается у детей – по разным оценкам, от 80 до 90% дошкольников хотя бы однажды переносят острое воспаление среднего уха, а у 40% из них число эпизодов доходит до 6 [10–12]. Как уже было сказано выше, мы располагаем скудной, разнородной и разрозненной информацией о заболеваемости средним отитом в настоящее время.

В 2014 г. J.G. Liese et al. [13] по результатам эпидемиологического исследования медицинских карт 5 776 детей моложе 6 лет в Германии, Италии, Испании, Швеции и Великобритании определили заболеваемость этой группы населения острым средним отитом. В среднем она составила 25 600 на 100 тыс., причем самой низкой она была в Италии (19 500 на 100 тыс.), а самой высокой – в Испании (32 800 на 100 тыс.). Сходные цифры по заболеваемости детей моложе 5 лет в Новой Зеландии показывают B. Gribben et al. [14] – 27 300 на 100 тыс. детей, причем авторы подчеркивают, что заболеваемость среди детей коренных народов и других национальностей принципиально не различалась. Ежегодная заболеваемость острым средним отитом в странах Латинской Америки и Карибского бассейна среди детей в возрасте моложе 5 лет колебалась от 11 710 до 36 тыс. эпизодов на 100 тыс. детей [15].

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России на сайте www.rosminzdrav.ru приводит следующие данные по заболеваемости острым средним отитом в 2010–2012 гг. в группе детей от 0 до 14 лет:

в 2010 г. – 2 968,0; в 2011 г. – 2 998,6; в 2012 г. – 3 006,2 на 100 тыс. детей.

В течение долгого времени острый средний отит рассматривался как бактериальная инфекция, вызываемая в большинстве случаев *Streptococcus pneumoniae*, нетипичными *Haemophilus influenzae* и/или *Moraxella catarrhalis*, и, хотя от 12 до 25% проб были отрицательными [16], применение антимикробных препаратов представлялось патогномоничным. Однако по мере совершенствования методов исследования оказалось, что все не так однозначно, и бактериальный пейзаж гораздо разнообразнее.

Так, в ретроспективное исследование P. Marchisio et al. [17] были включены 705 итальянских детей с острым средним отитом, осложненным спонтанной отореей. В 487 случаях (69,1%) заболевание имело бактериальную природу. Наиболее часто выделяли *Haemophilus influenzae* (51,0%), далее следовали *Streptococcus pneumoniae* (19,4%), *Streptococcus pyogenes* (17,4%) и *Staphylococcus aureus* (10,7%). В ретроспективное исследование Y.-J. Chen et al. [18] вошли 92 тайваньских ребенка с аналогичной патологией. В 52 случаях (56,5%) заболевание имело бактериальную природу. Наиболее часто выделяли *Streptococcus pneumoniae* (61,5%). Далее в порядке убывания: *Staphylococcus aureus* (36,6%); смешанная инфекция (9,6%), в т. ч. *S. pneumoniae* + *S. aureus* – 3 случая и по одному случаю *S. pneumoniae* + *H. influenzae* и *S. aureus* + *S. pyogenes*. В 3,8% случаев был выделен *Streptococcus pyogenes*, в 1,9% случаев – *Moraxella catarrhalis* и еще в 1,9% случаев – *Haemophilus influenzae*.

Легкая и среднетяжелая формы острого среднего отита являются абсолютным показанием к назначению системной антибактериальной терапии пациентам всех возрастных групп. При эмпирической антибактериальной терапии препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат – полусинтетический пенициллин, содержащий ингибитор β-лактамаз, что обуславливает высокую

активность в отношении основных возбудителей острого среднего отита.

Амоксициллин/клавуланат (Арлет) характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошим проникновением в различные ткани и жидкости организма, что позволяет достичь в них концентраций антибиотика, многократно превосходящих значения МПК для чувствительных микроорганизмов. Прием пищи не влияет на полноту и скорость абсорбции, около 20% препарата связывается с белками плазмы. Быстро распределяется и создается терапевтическая концентрация в мокроте, секрете слизистых оболочек верхних дыхательных путей и уха, костях и спинномозговой жидкости [19].

Препарат Арлет выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в двух дозировках: амоксициллин 500 мг + клавулановая кислота 125 мг и амоксициллин 875 мг + клавулановая кислота 125 мг.

Все дети в возрасте до 2 лет с диагнозом *острый средний отит* подлежат лечению в условиях круглосуточного ЛОР-стационара. Среднетяжелое течение острого среднего отита в большинстве случаев является показанием к госпитализации, особенно это касается детей, лиц с ослабленным иммунитетом и пожилых пациентов. При отсутствии спонтанной перфорации барабанной перепонки у больных острым гнойным средним отитом при нарастании (сохранении) клинических признаков интоксикации показан парацентез барабанной перепонки. Антибактериальная терапия – при использовании β-лактамовых антибиотиков в течение 3 мес. до момента госпитализации, при непереносимости β-лактамов, при низкой эффективности стартовой терапии показано назначение современных макролидных антибиотиков (азитромицин, кларитромицин).

Осложнение острого гнойного среднего отита – мастоидит требует мер по скорейшей эвакуации больного в специализированное многопрофильное медицинское учреждение и организации неотложной помощи. Диагноз

мастоидита является абсолютным показанием к оперативному лечению – антромастоидотомии. При выявлении у пациента клинических признаков, указывающих на развитие гнойно-воспалительной отогенной внутричерепной патологии (менингеальный, общемозговой синдромы), необходим экстренный консилиум (оториноларинголог, нейрохирург, невропатолог, инфекционист, реаниматолог), скоординированное междисциплинарное взаимодействие с использованием всех современных хирургических и терапевтических технологий для организации интенсивного лечения и наблюдения. При тяжелых формах острого среднего отита назначаются цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) в максимальной суточной дозе, возможна комбинация с метронидазолом [20].

Арлет® (ОАО «Синтез») – комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием β-лактамаз. Препарат может назначаться и при инфекциях, резистентных к действию амоксициллина. Амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой активен в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), анаэробных грамположительных бактерий, аэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), анаэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы). Арлет® выпускается в таблетках, содержащих амоксициллин (в форме тригидрата) 500 мг и клавулановую кислоту (в форме калиевой соли) 125 мг, и в таблетках, содержащих 875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты. Применяется внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально.



Прогноз при легкой и среднетяжелой формах острого среднего отита благоприятный. При тяжелых и осложненных формах большое значение в исходе заболевания имеет возраст пациента, коморбидный фон, наличие заболеваний и состояний, существенно снижающих защитно-приспособительные возможности организма.

Профилактика острого среднего отита как у взрослых, так и у детей заключается в предупреждении острых и рецидивирующих респираторных вирусных инфекций, своевременном медикаментозном (и хирургическом) лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух, лимфоглоточного кольца Пирогова – Вальдейера.



ЛИТЕРАТУРА

- Monasta L, Ronfani L, Marchetti F. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*, 2012, 4(7): Art. e36226.
- Kong K, Coates HLC. Natural history, definitions, risk factors and burden of otitis media. *Med. J. Aust.*, 2009, 9(191): 39-43.
- Heikkinen T, Chonmaitree T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, 2(16): 230-241.
- Legros JM, JM Legros, Hitoto H, Garnier F. Clinical qualitative evaluation of the diagnosis of acute otitis media in general practice. *J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2008, 72: 23-30.
- Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 8(46): 815-823.
- Alper CM, Winther B, Mandel EM. Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2009, 1(135): 17-21.
- Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, 1(60): 1-9.
- Pettigrew MM, Gent JF, Pyles RB. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, 11(49): 3750-3755.
- Ruohola A, Pettigrew MM, Lindholm L. Bacterial and viral interactions within the nasopharynx contribute to the risk of acute otitis media. *J. Infect.*, 2013, 3(66): 247-254.
- Vergison A, Dagan R, Arguedas A. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, 10, 3(10): 195-203.
- Burrows HL, Blackwood RA, Cooke JM. Otitis Media Guideline Team. University of Michigan Health System otitis media guideline. 2013. <http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practice-guides/om/OM.pdf>.
- Harmes KM, Blackwood RA, Burrow HL. Otitis media: Diagnosis and treatment. *Amer. Fam. Physician.*, 2013, 7(88): 435-440.
- Liese JG, Silfverdal SA, Giaquinto C. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol. Infect.*, 2014, 8(142): 1778-1788.
- Gribben B, Salkeld LJ, Hoare S, Jones HF. The incidence of acute otitis media in New Zealand children under five years of age in the primary care setting. *J. Prim. Health Care.*, 2012, 3(4): 205-212.
- Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2011, 9(75): 1062-1070.
- Klein JO, Bluestone CD. Otitis media. Textbook of pediatric infectious diseases: 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 215-235.
- Marchisio P, Bianchini S, Baggi E. A retrospective evaluation of microbiology of acute otitis media complicated by spontaneous otorrhea in children living in Milan, Italy. *Infection.*, 2013, 3(41): 629-635.
- Chen Y-J, Hsieh Y-C, Huang Y-C, Chiu C-H. Clinical manifestations and microbiology of acute otitis media with spontaneous otorrhea in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2013, 5(46): 382-388.
- Никулин А.А., Козлов Р.С., Синопальников А.И. Новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата. *Фарматека*, 2010, 12: 53-60.
- Кривопапов А.А., Вахрушев С.Г. Система специализированной оториноларингологической помощи в Красноярском крае. *Росс. оторинолар.*, 2013, 4: 50-54.

Арлет®

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

Арлет® – первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат



Дозировки и формы выпуска:

Арлет 500 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. п/о

Арлет 875 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. п/о

Это бед – один Арлет!

Эксклюзивный поставщик препарата Арлет® - ООО «ПОЛЛО» (3522) 46-26-13, 46-34-31 torg@pollo.ru

ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ А-СТРЕПТОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ ГЛОТКИ

КАК ОСНОВА ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Проблема острого тонзиллита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), по-прежнему сохраняет свою актуальность как во врачебном, так и в общемедицинском плане. В настоящей статье представлены данные, свидетельствующие о возрождении высоковирулентной БГСА-инфекции и нарастании частоты осложнений (острая ревматическая лихорадка, синдром токсического шока), обоснована необходимость рациональной антибактериальной терапии данной патологии. Препаратами выбора для лечения острых форм БГСА-тонзиллита являются пенициллины (амоксциллин, бензатин-пенициллин, феноксиметилпенициллин) и цефалоспорины I поколения (цефадроксил), а при непереносимости β -лактамов – макролиды. При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита, когда вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β -лактамазы, достаточно высока, применяют ингибитор-защищенные пенициллины (амоксциллин-клавуланат) или цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим-аксетил, цефиксим). Антибиотики – линкозамы (линкомицин, клиндамицин) используют в терапии острого и хронического БГСА-тонзиллита как препараты резерва.

Ключевые слова:

*А-стрептококковый тонзиллит
антибиотикотерапия*

Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) [1, 2], а также Американского общества инфекционных болезней (Infection Disease Society of America – IDSA) [3].

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Следует отметить явное противоречие в отечественной и зарубежной нозологической терминологии.

Острый тонзиллит (ангина) – это воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца, чаще небных миндалин, имеющее большей частью стрептококковую, реже – вирусную этиологию. Под острым фарингитом понимают воспаление слизистой оболочки глотки преимущественно вирусного генеза. В соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра выделяют стрептококковый фарингит (J02.0) и стрептококковый тонзиллит (J03.0). Однако в зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит». Такое смешение понятий, которое в последние годы стало встречаться, к сожалению, и в отечественной медицинской литературе, представляется, на наш взгляд, не совсем корректным с учетом различий в этиопатогенезе и патоморфологии, а также в практических подходах к терапии. Отчасти можно согласиться с термином «тонзил-

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекции верхних дыхательных путей относятся к числу заболеваний, широко распространенных в амбулаторной практике. При этом наиболее значимым бактериальным возбудителем является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Общеизвестно, что БГСА-инфекции глотки могут привести к развитию ранних гнойных (абсцессы, флегмоны) и поздних иммуноопосредованных (острая ревматическая лихорадка – ОРЛ, постстрептококковый гломерулонефрит) осложнений, что может быть успешно предупреждено своевременным назначением адекватной антибактериальной терапии.

Чрезвычайная актуальность данной проблемы подчеркивается пристальным вниманием к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение пяти предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – AHA) и

лофарингит», имея в виду возможное сочетание симптоматики тонзиллита и фарингита, особенно в педиатрической практике. Однако говорить о поражении миндалин (нередко – гнойном), протекающем в рамках состояния, которое диагностируется как «фарингит», представляется абсурдным с точки зрения русскоязычной терминологии. Кроме того, широкое применение термина «фарингит» (который, как указывалось выше, ассоциируется преимущественно с вирусной инфекцией) может повлечь за собой необоснованный отказ от применения антибиотиков в тех клинических ситуациях, где эти препараты необходимы. Поэтому в отечественных практических рекомендациях указанные два термина разделены между собой (тонзиллит/фарингит) [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и реже – бессимптомные носители. Наибольшая заболеваемость отмечается в зимне-весенний период. Характерно быстрое распространение инфекции (особенно в организованных коллективах с пребыванием людей в стесненных условиях), а также преимущественное поражение детей в возрасте 5–15 лет и молодых лиц.

Точных данных официальной статистики по БГСА-инфекциям нет. Однако, согласно результатам американских исследователей, практически каждый ребенок, достигший 5-летнего возраста, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а в возрасте 13 лет количество эпизодов заболевания достигает трех [5]. При этом прямые и косвенные расходы, связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долл. При экстраполяции на все население США указанная стоимость колеблется от 224 млн до 539 млн долл. ежегодно [6].

Вся имеющаяся на сегодня информация свидетельствует о том, что по крайней мере в пределах нескольких следующих десятилетий человечество не сможет быть избавлено от стрептококка этой группы. Более того, проведенный В.Д. Беляковым анализ эпидемиологического процесса показал, что в конце XX века появилась и нарастает БГСА-инфекция, являющаяся аналогом таковой прошлых времен. И в ближайшем будущем всем нам предстоит решающее сражение с высоковирулентной агрессивной БГСА-инфекцией, которая в соответствии с ее биологическими характеристиками способна проявить такую же мощь так, как и в начале XX века [7].

Данное положение уже нашло свое подтверждение. В середине 1980-х гг. в США, стране, имевшей наиболее благоприятные медико-статистические показатели, разразилась вспышка ОРЛ среди детей и молодых взрослых. Причем в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой достаток в которых превышал средний по стране (т. е. отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опоз-

данием. Среди наиболее вероятных причин данной вспышки далеко не последнюю роль сыграл и так называемый врачебный фактор. Как оказалось, многие молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали о профилактическом значении пенициллина и часто вообще не имели представления о том, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 1980-х – начале 1990-х гг. из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (streptococcal toxic shock-like syndrome) по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служили кожа и мягкие ткани, в 10–20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки. Более того, при анализе инвазивных БГСА-инфекций в США в 1985–1992 гг. установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза были очень схожими как по времени, так и по амплитуде.

Дополнительным подтверждением изложенному служат недавние вспышки ОРЛ в Италии и Израиле [8, 9], а также чрезвычайно высокие показатели заболеваемости данной нозологической формой в Австралии и Океании [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют эпидемиологические и клинические признаки, в большей степени присущие БГСА-инфекции глотки или вирусному фарингиту (табл. 1). Однако наибольшее значение в разграничении БГСА-тонзиллита с другими нозологиями имеют лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, отсутствие кашля, отечность миндалин и наличие в них экссу-

Таблица 1. Эпидемиологические и клинические признаки БГСА-инфекции глотки и вирусного фарингита

БГСА-тонзиллит/фарингит	Вирусный фарингит
• острая боль в горле • возраст 5–15 лет • лихорадка • головная боль • тошнота, рвота, боль в животе (чаще у детей) • гиперемия и отек миндалин и задней стенки глотки • наличие экссудата в криптах миндалин • петехии на мягком небе • увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	• конъюнктивит • ринит • кашель • диарея • охриплость голоса • очаговый язвенный стоматит • вирусная экзантема

Таблица 2. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [11, в модификации]

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^\circ$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст	
Моложе 15 лет	1
15–45 лет	0
Старше 45 лет	-1
Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования: 0–1 балл – АБТ не показана 2 балла – АБТ по усмотрению врача 3–5 баллов – АБТ	

дата, увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов. Эти симптомы составляют основу предложенного R. Centor и модифицированного W. McIsaac клинического алгоритма, который был апробирован на большой группе пациентов (табл. 2). Данный алгоритм позволяет при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности дальнейшей этиологической верификации диагноза.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз БГСА-тонзиллита/фарингита следует подтверждать микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако у культурального метода имеется ряд недостатков: а) он не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, б) для выполнения данного исследования требуется 2–3 суток, в) необходимо наличие сертифицированной микробиологической лаборатории и решение ряда организационных вопросов (доставка образцов, наличие персонала, обеспечение транспортом и др.), г) высокая стоимость исследования.

В последние годы все большее распространение получают тестовые системы, основанные на иммунохроматографическом методе. Они позволяют определять БГСА-антиген в течение 5–7 мин и обладают высокой специфичностью и чувствительностью. В России подобный экспресс-тест (Стрептатест) зарегистрирован в 2010 г. Результаты маркетинговых исследований свидетельствуют о необходимости внедрения этого теста в широкую клиническую практику.

Определение титров противострептококковых антител, в частности антистрептолизина-О (АСЛ-О), при обследовании больного с текущей БГСА-инфекцией глотки является малоинформативным. Повышение титров АСЛ-О начинается к концу 2-й недели и достигает максимума к

4–5-й неделе от начала болезни, т. е. в период, когда клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита/фарингита практически полностью регрессирует. Также следует заметить, что нормальные значения вышеуказанного показателя варьируют в зависимости от возраста больного, географического положения местности и сезона. Поэтому в соответствии с рекомендациями ВОЗ верхняя граница нормы для противострептококковых антител не должна превышать 20%-ный уровень над популяционными данными, полученными от здоровых лиц определенной возрастной группы, проживающих в конкретном регионе с учетом времени года. Необходимо, чтобы для каждой серии новых исследований в качестве контроля использовали стандартизованные сыворотки с известным титром противострептококковых антител.

С другой стороны, динамическое повышение титров АСЛ-О в достаточной степени подтверждает перенесенную А-стрептококковую инфекцию глотки, что является важным компонентом в диагностике ОРЛ. При отсутствии ответа на стрептококковый антиген в сочетании с негативными данными микробиологического исследования диагноз ОРЛ представляется маловероятным. Однако уровень стрептококковых антител может быть нормальным, если между началом ОРЛ и проведением исследования прошло более 2 мес. Чаще всего это наблюдают у больных с ревматической хореой. Подобную закономерность наблюдают и у пациентов с поздним ревматическим кардитом.

Следует отметить, что повышение титров АСЛ-О отражает только контакт макроорганизма с БГСА-инфекцией и отнюдь не является признаком активного ревматического процесса. Указанный феномен, выявленный однократно во время диспансеризации у здоровых лиц, не рассматривается в качестве показателя к антибактериальной терапии. Кроме того, повышенные титры АСЛ-О могут наблюдаться при инфекциях, вызванных стрептококками из групп С или G, которые никакого отношения к ОРЛ не имеют.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая возможность спонтанного купирования клинической симптоматики БГСА-тонзиллита и выздоровления без каких-либо осложнений, некоторые врачи при курации таких больных совершенно необоснованно отдают предпочтение местному лечению (полоскание, ингаляции и т. д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития вышеуказанных весьма серьезных последствий.

На сегодняшний день истинные причины упомянутого возрождения высоковирулентной

БГСА-инфекции остаются полностью не раскрытыми. В связи с этим точный диагноз и **обязательная** рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в т. ч. его мало-симптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

Основными принципами для выбора антибиотика при БГСА-инфекции глотки являются следующие: эффективность, безопасность, антимикробный спектр (узкий или широкий), режим дозирования, комплаентность (соблюдение предписанной схемы терапии) и стоимость.

С учетом вышеизложенного пенициллин V (феноксиметилпенициллин) или амоксициллин рассматриваются как препараты 1-й линии у больных с хорошей переносимостью этих лекарственных средств. Однако оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 80% соответственно).

В вышеуказанных рекомендациях предложена новая схема применения амоксицилина, заключающаяся в однократном приеме суточной дозы, составляющей 50 мг/кг, максимум 1 г, в течение 10 дней. Основанием для внедрения указанной схемы послужили результаты 4 сравнительных исследований, в ходе которых было показано, что клиническая и бактериологическая активность амоксицилина, назначавшегося 1 раз в сутки больным с БГСА-инфекцией глотки, была сопоставима с таковой в группах сравнения. В то же время эти работы различались как по суточным дозам амоксицилина в исследуемых группах, так и по схемам лечения в контроле. Более того, подобные схемы восприняты отнюдь не однозначно, в частности европейскими авторами, и в настоящее время не одобрены контролирующими органами (FDA, EMA) для первичной профилактики ОРЛ [12, 13].

Назначение ампицилина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических

характеристик препарата (в первую очередь низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпеницилина представляется оправданным только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках. Кроме того, хотелось бы напомнить о специфическом феномене аминопенициллин-ассоциированной кожной сыпи у больных инфекционным мононуклеозом, частота развития которой в современных условиях составляет 29,5% [14]. Поэтому феноксиметилпенициллин рассматривается как препарат выбора в ситуациях, когда у пациента с острым тонзиллитом невозможно быстро исключить диагноз инфекционного мононуклеоза по имеющимся клиническим и лабораторным признакам, а также провести микробиологическое исследование или экспресс-тест на БГСА.

Основными принципами для выбора антибиотика при БГСА-инфекции глотки являются следующие: эффективность, безопасность, антимикробный спектр (узкий или широкий), режим дозирования, комплаентность (соблюдение предписанной схемы терапии) и стоимость

Назначение однократной инъекции бензатинпенициллина целесообразно в следующих случаях: а) низкая исполнительность больных, б) ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) в анамнезе у ближайших родственников, в) неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности), г) вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах, д) невозможность перорального приема.

Наряду с пенициллинами, заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения – цефадроксил, высокая эффективность кото-

Инъекционная эффективность в таблетках*

при респираторных
инфекциях



astellas
№1 в назначениях
антибиотиков¹

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Флемоксин Соллютаб® амоксициллин

Антибиотик со 100%
активностью
в отношении основных
респираторных патогенов^{2, 4}

Биодоступность амоксицилина
в форме диспергируемых
таблеток Соллютаб® сопоставима
с инъекционной (93%)^{5, 6}



* Яковлев С. В., Дюкань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Сравнительный поликлинический анализ. МВ, 2014 г., стр. 4–6.
1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначенным часам антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синвейт Кокаин», и действительна по состоянию на апрель 2015 года.
2. Козлов Р. С. и соавт. ПБАК 1999–2009. КМАХ, 2010, Том 12, №4, стр. 329–341.
3. Азизов О. В., Козлов Р. С., Кречетов О. И., Иванов И. В. КМАХ, 2012, Том 14, №4, стр. 309–321.
4. Соколов О. В., Козлов Р. С. и соавт. Антибиотикотерапевтическая Н. Инфекция в России. КМАХ, 2014, Том 16, №1, стр. 57–69.
5. Ботомский М. Р., Фейгина В. М., Лещинский А. В. (2011).
6. Адаптировано, инструкция по медицинскому применению препарата Флемоксин Соллютаб® (ПС-001852-190811).
Информация для специалистов здравоохранения
АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

рого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях. Следует помнить, что среди пациентов с непереносимостью пенициллина перекрестные аллергические реакции на цефалоспорины встречаются в 10–15% случаев.

При непереносимости бета-лактамов антибиотиков целесообразно назначение макролидов, противострептококковая активность которых сопоставима с таковой для пенициллина. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса – в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто, по сравнению с другими макролидами, вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Длительность лечения БГСА-инфекции глотки макролидами составляет 10 дней, для азитромицина – 5 дней. Следует отметить, что ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут

Таблица 3. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите [4]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
Пенициллины			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	однократно
феноксиметилпенициллин ¹	1,5 г (3)	0,75 г (3)	
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	
Цефалоспорины			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
При непереносимости бета-лактамов антибиотиков			
Макролиды			
Спирамицин	6 млн. ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10 5
Азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г (1) ²	12 мг/кг (1) ²	
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
Эритромицин ³	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамов антибиотиков			
Линкозамиды			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	

Примечания:

¹ Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.

² Схемы одобрены FDA.

³ Для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таблица 4. Дозы и режим введения антибиотиков при хроническом рецидивирующем БГСА-тонзиллите [4]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуросим – аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Цефиксим	0,4 г (1)	8 мг/кг (1)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения [15, 16].

Антибиотики – линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как β-лактамов, так и макролидов.

Схемы антимикробной терапии острого и хронического рецидивирующего А-стрептококкового тонзиллита, принятые в РФ, представлены в *таблицах 3 и 4*. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола (бисептола) при БГСА-инфекции глотки в настоящее время неоправданно по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателях эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) не обосновано вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения, (т. н. «респираторные» – левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

ИНТЕРНАЛИЗАЦИЯ И БИОПЛЕНКИ ПРИ БГСА-ИНФЕКЦИЯХ ГЛОТКИ

В рамках рассматриваемой проблемы указанные микробиологические феномены в последнее время приобретают все большую популярность (иногда – искусственно гипертрофированную). Следует отметить, что при сдержанной оценке клинической значимости полученных данных со стороны микробиологов, рядом авторов (к сожалению, недостаточно обоснованно и, что крайне важно, без оценки последствий!!) предлагается пересмотреть ныне существующие схемы антимикробной терапии и назначать макролиды как препараты первого ряда при хронических формах БГСА-тонзиллитов/фарингитов.

Феномен интернализации заключается в том, что БГСА, являющиеся, по сути, внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия бета-лактамов антибиотиков. Однако, по данным эксперта ВОЗ по проблемам стрептококковых инфекций профессора Э. Каплана, указанный феномен аналогичен таковому, наблюдаемому у носителей БГСА в верхних дыхательных путях. Подходы к терапии таких пациентов указаны ниже.

В то же время, как подчеркивает проф. Э. Каплан, феномен интернализации «не следует интерпретировать как указание на то, что макролиды или азалиды являются более эффективными в эрадикации БГСА из верхних дыхательных путей. Врачам следует иметь в виду, что локальные показатели устойчивости БГСА к макролидам остаются достаточно значимыми во многих регионах, особенно за пределами США» [17].

По вопросу микробных биопленок можно сказать следующее. В начале прошлого года был опубликован обзор германских исследователей, в котором подчеркивается, что в силу нарастающей устойчивости БГСА к макролидам последние не являются решением проблемы А-стрептококковых биопленок [18]. Гораздо более перспективным направлением исследований в этой области представляется совместное применение общепринятых терапевтических схем (пенициллины) и кодируемых бактериофагами специфических ферментов – пептидогликангидролаз (эндолизин), способных разрушать как экзополимерный матрикс биопленки, так и клеточную стенку БГСА [19]. К тому же до настоящего времени сравнительные рандомизированные контролируемые исследования, демонстрирующие клиническую и бактериологическую эффективность макролидов и азалидов при хронических рецидивирующих БГСА-тонзиллитах/фарингитах, ассоциированных с формированием биопленок, не проводились. Следовательно, дозы и схемы применения этих препаратов для подобных больных не разработаны. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, которые позволят оценить эффективность подобной тактики и потенциальные риски ее применения как для отдельного пациента (безопасность и переносимость), так и для общества в целом (развитие антибиотикорезистентности) [20].

Необходимо отметить, что на рубеже XX–XXI вв. приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину была распространена достаточно высоко и в ряде стран Европы превышала 20%. Исследования, выполненные в Финляндии, Испании, Италии, Германии, Бельгии, подтвердили, что эта устойчивость, как правило, ассоциируется с потреблением макролидов и является управляемым процессом. Ограничение применения макролидов привело к 2–4-кратному снижению уровня резистентности БГСА к этим препаратам.

По данным многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-3, в России за период 2006–2009 гг. резистентность БГСА к макролидам была следующей: эритромицин – 0,8%, кларитромицин – 3,3%, азитомицин – 10%, спирамицин – 1,4%, джозамицин – 1,7%, мидекамицин –

4,1% [21]. Однако эти данные отнюдь не являются поводом для применения макролидов в качестве препаратов выбора для лечения БГСА-инфекций глотки.

Как указывалось выше, препаратами первого ряда в терапии БГСА-тонзиллитов/фарингитов являются бета-лактамы антибиотиков (в первую очередь пенициллины). В условиях нарастающей резистентности БГСА к макролидам последние необходимо рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на бета-лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [22]. Поэтому, перефразируя известного политика, не следует создавать самим себе трудности, чтобы потом их героически преодолевать.

Таким образом, феномены интернализации и биопленок не являются достаточным основанием для позиционирования макролидов в качестве препаратов первого ряда в терапии хронических БГСА-инфекций глотки.

БГСА-НОСИТЕЛЬСТВО

В условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥6 мес.), возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. При обследовании таких больных выявляются доказательства присутствия БГСА в зеве (культуральный метод или экспресс-тест), что в совокупности с клиническими данными может привести к ошибочной диагностике А-стрептококкового тонзиллита/фарингита. Необходимо подчеркнуть, что при длительном наблюдении за БГСА-носителями признаки активного иммунного ответа макроорганизма в виде повышения титров АСЛ-О или анти-ДНК-азы В не выявляются. Полагают, что риск развития гнойных, инвазивных и негнойных осложнений (в частности, ОРЛ) у БГСА-носителей очень низкий или отсутствует.

Препаратами первого ряда в терапии БГСА-тонзиллитов/фарингитов являются β-лактамы антибиотиков (в первую очередь пенициллины)

В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана. Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано: 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА – инфекций в данном регионе; 2) во время вспышки БГСА – тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.); 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближай-

ших родственников; 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции; 5) при определении показаний к тонзилэктомии по причине БГСА-носительства. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

РОЛЬ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ БГСА-ИНФЕКЦИЙ ГЛОТКИ

Терапия фагами в целом представляется, несомненно, перспективной в первую очередь из-за нарастания устойчивости возбудителей ряда инфекций к антибиотикам. Однако широкое применение этих препаратов, и в частности стрептококкового фага в настоящее время ограничено в силу следующих обстоятельств.

Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя (выделение от больных штаммов стрептококков, чувствительных к стрептококковому бактериофагу). Отсюда следует необходимость наличия сертифицированной микробиологической лаборатории, способной быстро (!) выполнить настоящее исследование.

Стрептококковый бактериофаг выпускается в жидкой лекарственной форме. В связи с этим при пероральном приеме происходит частичная инаktivация препарата кислой средой желудка. При местном применении в виде ватных тампонов, смоченных раствором фага и накладываемых на область миндалин, помимо неудобств для больного, возможно тампонирование дыхательных путей (особенно у детей) с развитием асфиксии. Применение препарата в виде ингаляций или орошений как единственного метода лечения ангины представляется малоэффективным, поскольку лекарство быстро смывается слюной при глотании.

Не разработаны схемы, дозы и длительность лечения стрептококковыми фагами. Какие-либо методические рекомендации по этому поводу отсутствуют, вероятно, в силу того, что сравнительные контролируемые исследования не проводились. В инструкции по применению препарата вся информация по этому поводу ограничивается сроком лечения – 7–20 дней.

Таким образом, применение стрептококкового фага при БГСА-инфекциях глотки не возбраняется, но обязательно **вместе** с системной антибиотикотерапией (но не вместо последней!!).

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОРЛ

Всем пациентам, перенесшим документально подтвержденную ОРЛ или страдающим ХРБС в виде постоперационного краевого фиброза створок сердечных клапанов либо сформированного порока сердца, назначается вторичная профилактика рецидивов заболевания. Она начинается еще в стационаре и заключается в круглогодичном введении бензатин-пенициллина в следующих дозах: дети – 600 тыс. ЕД (масса тела ≤ 27 кг) или 1,2 млн ЕД (масса тела > 27 кг), взрослые – 2,4 млн ЕД

внутримышечно каждые 3 нед. Рекомендуемый экспертами АНА и ААР в качестве альтернативы ежедневный пероральный прием пенициллина V или сульфадиазина представляется малоприменимым. Показана более высокая частота повторных атак ОРЛ у пациентов, принимавших в качестве профилактики пенициллин V (даже при тщательном соблюдении предписанной схемы), по сравнению с таковыми, получавшими бензатин-пенициллин [23].

Длительность вторичной профилактики ОРЛ устанавливаются индивидуально. Учитывают следующие факторы:

- возраст больного
- наличие ХРБС
- время, прошедшее с момента первой атаки болезни
- количество предыдущих атак
- фактор скученности в семье
- семейный анамнез, отягощенный по ОРЛ/ХРБС
- социально-экономический и образовательный статус больного
- риск стрептококковой инфекции в регионе
- профессия и место работы больного (школьные учителя, врачи, лица, работающие в условиях скученности)

Как правило, длительность вторичной профилактики такова:

- для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорея), – не менее 5 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для лиц, перенесших кардит без формирования порока сердца – не менее 10 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с пороком сердца (в т. ч. после оперативного лечения) – не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше»), в ряде случаев – пожизненно.

Применение стрептококкового фага при БГСА-инфекциях глотки не возбраняется, но обязательно ВМЕСТЕ с системной антибиотикотерапией (но не вместо последней!!)

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью бета-лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Будущие исследования, по мнению экспертов IDSA, должны быть направлены на: а) совершенствование методов диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита с дифференцировкой остро протекающей инфекции и хрониче-

ческого носительства, б) разработку более простых и коротких (но не в ущерб эффективности!!) схем лечения упомянутых инфекций, в) разработку доступной, эффективной и безопасной БГСА-вакцины, эффективной в отношении большинства А-стрептококковых штаммов.

В настоящее время имеются данные I фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма

Следует отметить, что в настоящее время имеются данные I фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма

ваемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротический фасциит [24]. Основная задача будет состоять в оценке безопасности и эффективности повышенных доз вакцины. В дальнейшем применение такой вакцины в рамках первичной профилактики ОРЛ было бы целесообразно в первую очередь у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию. «Это – амбициозная цель, но она не находится за пределами нашей досягаемости» [25].



ЛИТЕРАТУРА

- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2009, 119(11): 1541-51.
- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, Remenyi B, Taubert KA, Bolger AF, Beerman L, Mayosi BM, Beaton A, Pandian NG, Kaplan EL; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131(20): 1806-18.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): e86-102.
- Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Богданович Т.М., Судилковская Н.Н., Кречикова О.И., Богомилский М.Р., Овчинников Ю.М. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.* 1999; 1: 78-82.
- Wannamaker LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*, 1972, 124: 352-358.
- Pfah E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*, 2008, 121(2): 229-34.
- Беляков В.Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции. *Вестн. РАМН*, 1996, 11: 24-28.
- Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A, Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology*, 2011, 50(2): 396-400.
- Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(2): 78-81.
- Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*, 2011, 22(3): 67-84.
- McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*, 2000, 163(7): 811-815.
- Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr*, 2011 Jan 31, 37: 10.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, de Martino M. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*, 2011, 33(1): 48-58.
- Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1424-7.
- Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(12): 1748-55.
- Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MA. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1): CD004872.
- Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(11): 1398-406.
- Fiedler T, Köller T, Kreikemeyer B. Streptococcus pyogenes biofilms – formation, biology, and clinical relevance. *Front Cell Infect Microbiol*. Published online: 11 February 2015.
- Shen Y, Köller T, Kreikemeyer B, Nelson DC. Rapid degradation of Streptococcus pyogenes biofilms by PlyC, a bacteriophage-encoded endolysin. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(8): 1818-24.
- Азитромицин и биоупленки. Данные на сайте: www.antibiotic.ru/forum.php? t=930.
- Азовская О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Козлов П.С., исследовательская группа «ПЕГАС». Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов Streptococcus pyogenes в России за период 1999–2009 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2012, 14(4): 309-321.
- Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e798-802.
- Feinstein AR, Wood HF, Epstein JA, Taranta A, Simpson R, Tursky EA. A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children. II. Results of the first three years of the study, including methods for evaluating the maintenance of oral prophylaxis. *N Engl J Med*, 1959, 260(14): 697-702.
- McNeil SA, Halperin SA, Langley JM et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 1114-1122.
- Bisno AL. Acute rheumatic fever: a present-day perspective. *Medicine*, 1993, 72(4): 278-283.

М.Л. ДЕРБЕНЕВА¹, к.м.н., А.Л. ГУСЕВА², к.м.н.

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

В статье рассмотрены основные причины кашля в случае, если пациент не курильщик, при рентгенографии у него не выявлены прогрессирующие заболевания легких, а в течение последних 2 мес. он не получал терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Описаны клинические проявления и принципы лечения острого кашля при острой респираторной вирусной инфекции, постинфекционного кашля, коклюша, хронического кашля при синдроме постназального затекания, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, бронхиальной астме и эозинофильном бронхите.

Ключевые слова:

кашель

противокашлевые препараты

Кашель является одной из самых частых жалоб, с которой пациенты обращаются к врачу [1]. Эта проблема остается актуальной и по сей день, требует междисциплинарного подхода в диагностике и дифференцированного подхода в выборе терапии в соответствии с этиологией этого симптома. В этой статье мы подробно рассмотрим дифференциальную диагностику кашля в случае, если пациент не курильщик, при рентгенографии у него не выявлены прогрессирующие заболевания легких, а в течение последних 2 мес. он не получал терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), т. е. остановимся на причинах кашля, неоднозначных и трудно подтверждаемых с помощью стандартного набора диагностических процедур.

В клинической практике кашель классифицируют по его длительности: острый – сохраняющийся до 3 нед.; подострый – продолжающийся от 3 до 8 нед. и хронический – длительностью более 8 нед. [2]. Такое деление кашля неслучайно, т. к. его длительность, как правило, указывает на его предположительную этиологию.

Острый кашель в подавляющем большинстве является проявлением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), иначе говоря, обычной простуды. Подострое течение часто свидетельствует о затяжном постинфекционном кашле. Хронический кашель чаще всего может быть проявлением одного из следующих заболеваний: синдрома постназального затекания (postnasal drip syndrome), эозинофильного бронхита или бронхиальной астмы или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3].

ОСТРЫЙ КАШЕЛЬ

Острый кашель, как правило, является проявлением ОРВИ и в большинстве случаев устраняется под воздействием стандартной терапии. При этом у пациента могут

быть ярко выражены симптомы острого ларингита, ринита, фарингита. В этом случае возникновение кашля связано с повреждением респираторного эпителия вирусом с развитием десквамации поверхностных слоев, расширением микрососудов слизистой оболочки, гиперсекреции желез, гиперреактивности афферентных сенсорных окончаний респираторного эпителия под действием медиаторов воспаления. Кроме того, происходит нарушение слизеобразования, увеличение вязкости слизи, следствием чего является значительное уменьшение эффективности очищения мерцательного эпителия. Клинически эти процессы проявляются чиханием, першением в горле и непродуктивным «навязчивым» кашлем [4]. Для лечения кашля данной этиологии оправданно применение нестероидных противовоспалительных средств, антигистаминных препаратов I поколения, противокашлевых препаратов. В то же время эффективность назначения бета-агонистов не была доказана в проведенных клинических исследованиях [5]. Механизм действия противокашлевых препаратов различен: стимуляция перистальтики верхних и нижних дыхательных путей, подавление кашлевого рефлекса, изменение объема и характеристик секрета. Большинство современных средств обладают комбинированным действием [6]. В последние годы все большее применение в противокашлевой терапии находят фитопрепараты, что во многом связано с изменением взглядов на существующие методы лечения, в т. ч. в связи с побочными явлениями вследствие применения химически синтезированных лекарств. У некоторых категорий пациентов использование синтетических лекарственных препаратов ограничено ввиду наличия противопоказаний, преимуществом же растительных средств является их меньшая токсичность: природные соединения оказывают мягкое терапевтическое воздействие, приближенное к физиологическому, при этом организм затрачивает меньше ресурсов на их расщепление и выведение, а также на восстановление после терапии.

Примерами таких препаратов являются Эвкабал® сироп, содержащий водные экстракты подорожника и чабреца, и Эвкабал® С эмульсия для ингаляций и наружного применения, содержащая эвкалиптовое масло и масло хвои сосны («Эспарма ГМБХ», Германия). Экстракт чабреца,

благодаря наличию в его составе фитонцидов и фенолов (тимол и карвакрол), оказывает бактерицидное действие по отношению к кокковой микрофлоре и бактериостатическую активность по отношению ко многим грамотрицательным бактериям. Кроме того, фенолы проявляют активность к антибиотикорезистентной микрофлоре, в т. ч. к L-формам и грибам. Растительные муцины подорожника способствуют защите поврежденной слизистой оболочки бронхов от раздражения. Таким образом, взаимно усиливая действие друг друга, два растительных компонента препарата Эвкабал® сироп обеспечивают противомикробное, отхаркивающее и противовоспалительное действие на организм. Противокашлевой эффект препарата Эвкабал® С основан на неспецифическом противовирусном, антибактериальном и противовоспалительном действии эфирных масел эвкалипта и сосновой хвои. Сосновое масло регулирует функцию центральной нервной системы, уменьшает явления бронхоспазма и значительно облегчает дыхание. Эвкалиптовое масло обладает отхаркивающими, муколитическими и спазмолитическими свойствами. Высокая эффективность препарата усиливается благодаря возможности различного проникновения активных компонентов в организм. Ингаляционным путем эвкалиптовое и сосновое масла непосредственно достигают дыхательных путей, оказывая свое целебное воздействие также на мускулатуру бронхов и нервные рецепторы. Благодаря этому бронхиальный секрет разжижается и облегчается его выделение, восстанавливается свободное дыхание и прекращается кашель. Еще одним важным преимуществом препаратов Эвкабал® является то, что они практически не вызывают аллергических реакций. Они не содержат веществ, которые часто являются причиной развития аллергии, в частности ментола [7].

ПОДОСТРЫЙ КАШЕЛЬ

Наиболее распространенным вариантом подострого кашля является *постинфекционный кашель* (ПИК) – кашель, возникший после симптомов инфекции верхних дыхательных путей при отсутствии рентгенографических изменений в легких. Как правило, исходом ПИК становится его полное разрешение, которое возможно и без всякого лечения. В патогенезе ПИК могут играть роль следующие факторы: гиперреактивность дыхательных путей и повышенная чувствительность кашлевых рецепторов на фоне поствирусного воспаления респираторного эпителия; гиперсекреция слизи и нарушение мукоцилиарного клиренса вследствие вирусного повреждения слизистых. Диагноз ПИК ставится клинически на основании анамнеза и тщательного физикального обследования для исключения всех других причин кашля. В динамическом наблюдении таких пациентов важно обращать внимание на наличие тенденции к самопроизвольному разрешению кашля с течением времени [8]. В различных клинических рекомендациях указывается на отсутствие достоверно подтвержденного эффективного лечения ПИК [2]. Для облегчения кашля возможно назначение ипратропия бромида, а при его неэффективности – инга-

Эвкабал® – чтобы кашель пропал!

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО

Эвкабал®



esparma®



Эвкабал®

реклама

Немецкий препарат от кашля
при простуде

Длительный положительный
опыт использования

Востребован в детской практике
благодаря выпуску в двух формах:
сироп и эмульсия для комплексного
подхода к лечению кашля

115114 г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306
Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru

ляционных глюкокортикостероидов [9]. При тяжелых пароксизмах кашля назначают системные глюкокортикостероиды коротким курсом или центральные противокашлевые средства (кодеин, декстрометорфан) [10].

Кашель, вызванный *B. pertussis*. Это один из наиболее сложных и длительно протекающих вариантов подострого кашля, который обязательно должен рассматриваться при дифференциальной диагностике ПИК. Наибольшая заболеваемость коклюшем наблюдается у детей младше 1 года, а также у подростков и молодых людей в возрасте 10–19 лет. Классическая симптоматика коклюша общеизвестна, однако у взрослых и подростков может наблюдаться обычный кашель, не имеющий пароксизмального характера. Заподозрить коклюш следует при продолжительности кашля более 2 нед. и наличии следующих характеристик: рвоты после кашля, репризов или тяжелых пароксизмов кашля [11]. Подтверждением диагноза *коклюш* является выделение культуры *B. pertussis* или сочетание клинических признаков с положительными результатами полимеразной цепной реакции или известным контактом с больным коклюшем [12]. При подозрении на коклюш, а тем более в случае подтвержденного диагноза *коклюш*, антибактериальная терапия должна быть начата немедленно. Терапия проводится макролидами (при непереносимости – триметопримом/сульфаметоксазолом) в течение 2 нед. Стандартной терапией служит назначение эритромицина; в ограниченном числе исследований доказана эффективность и лучший профиль безопасности новых макролидов – азитромицина и кларитромицина [13].

ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ

Синдром постназального затекания (ПНС). ПНС характеризует не самостоятельную нозологическую форму, а ряд клинических ситуаций, при которых в результате воспалительного процесса в полости носа, околоносовых пазухах, носоглотке или без явной причины отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в нижележащие отделы дыхательных путей. В большинстве случаев ПНС является проявлением ЛОР-заболеваний, а именно аллергического, постоянного неаллергического (вазомоторного), постинфекционного ринита, ринита в результате анатомических аномалий полости носа, бактериального синусита, аллергического грибкового синусита, ринита, вызванного физическими и химическими раздражителями, профессионального, медикаментозного ринита и ринита беременных. Кроме того, развитию ПНС могут способствовать полипы, искривление, шипы и гребни перегородки носа, гипертрофия нижних носовых раковин, булла и парадоксальный изгиб средней носовой раковины, патологические варианты строения крючковидного отростка, дополнительные соустья верхнечелюстной пазухи. Все эти анатомические патологические особенности нарушают вентиляцию околоносовых пазух, приводят к изменению направления мукоцилиарного транспорта и застою назального секрета [14, 15]. Диагностический алгоритм при ПНС, помимо стандартного осмотра ЛОР-органов, включает обязательное эндо-

скопическое исследование полости носа и носоглотки, компьютерную томографию околоносовых пазух и носоглотки. Ключевым моментом в терапии ПНС считается лечение основного заболевания. При заболеваниях полости носа, околоносовых пазух и носоглотки, сопровождающихся ПНС, используют разные методы лечения – от длительных курсов антибиотикотерапии до эндоскопических операций на внутриносовых структурах и околоносовых пазухах. В ряде случаев хороший результат дают операции на задних концах нижних носовых раковин, коррекция искривленной перегородки носа, резекция буллезных средних носовых раковин, что способствует восстановлению нормальной анатомии полости носа, нормализации аэродинамики и нередко позволяет добиться уменьшения выраженности проявлений ПНС. Также предлагается включать в схему ведения пациентов симптоматическую терапию: ирригацию полости солевыми растворами и интраназальные глюкокортикостероиды в течение не менее двух недель с последующими оценкой эффективности терапии и определением показаний для хирургического вмешательства [16, 17].

Противокашлевой эффект препарата Эвкабал® С основан на неспецифическом противовирусном, антибактериальном и противовоспалительном действии эфирных масел эвкалипта и сосновой хвои

Бронхиальная астма (БА) и эозинофильный бронхит. Кашлевой вариант БА – частая причина хронического кашля у некурящих пациентов. Диагностика БА не составляет трудностей, если кашель у пациента сопровождается одышкой, свистящим дыханием, ощущением сдавления в груди и эти симптомы носят приступообразный характер. Если же приступы кашля являются единственным проявлением заболевания, то заподозрить астму позволяет вариабельность симптомов день ото дня, приступы ночного кашля, зависимость кашля от холодных или химических раздражителей, физических усилий, контакта с аллергенами. Золотым стандартом диагностики кашлевого варианта БА является выявление бронхиальной гиперреактивности путем проведения ингаляционного провокационного теста с метахолином. Но даже при его позитивном результате подтвердить диагноз кашлевого варианта БА может только положительный результат терапии *ex juvantibus* (кашель разрешается под влиянием противоастматической терапии). Обычно после назначения ингаляционных бронхолитиков выраженность астматического кашля уменьшается в течение недели, однако для его полной ликвидации иногда требуется более 8 нед. комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами и бронхолитиками [18, 19].

В 13% случаев причиной хронического кашля у некурящих пациентов является эозинофильный бронхит. При исследовании индуцированной мокроты этих пациентов выявляют эозинофилию (содержание эозинофилов более 3%). И хотя эозинофильный бронхит отличается от БА отсутствием положительного ответа на бронхokonстрик-

торные и бронходилатационные тесты, лечение этих пациентов проводят так же, как и в случае астмы, – с помощью ингаляционных кортикостероидов и бронхолитиков [20].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). ГЭРБ – это комплекс клинических симптомов и/или морфологических изменений, которые возникают в результате рефлюкса содержимого желудка в пищевод [21]. В то же время при ГЭРБ воздействие рефлюкса может не ограничиваться только пищеводом, но распространяться и на вышележащие отделы – слизистую ЛОР-органов, полости рта и дыхательного тракта. Такой ларингофарингеальный рефлюкс приводит к повреждению, воспалению слизистой оболочки глотки и задних отделов гортани с последующим развитием хронического фарингита, гиперпластического ларингита (чаще пахидермического), контактных язв и гранул гортани [22, 23]. Наиболее частыми находками при ларингоскопии считаются гиперемия и отек слизистой оболочки внутренней поверхности черпаловидных хрящей, часто наблюдается отечность задней трети голосовых складок, реже – диффузный отек, гипертрофия слизистой оболочки межчерпаловидной области [24]. Клинические проявления ГЭРБ различны: менее чем у половины пациентов могут присутствовать такие характерные симптомы, как изжога, кислый вкус во рту и отрыжка, в то время как у большинства может наблюдаться только кашель. Кашель при ГЭРБ обычно сухой, длительный, возникает преимущественно при изменении положения тела, особенно при наклонах, в горизонтальном положении тела может усиливаться. Золотым стандартом диагностики ГЭРБ является суточная рН-метрия, специфичность и чувствительность которой достигает 90% [23]. Лечение ГЭРБ включает изменение образа жизни, медикаментозную терапию, в наиболее сложных случаях – хирургическое вмешательство. Медикаментозная терапия ГЭРБ направлена в основном на нормализацию кислотности и улучшение моторики. Для лечения ГЭРБ применяются антисекреторные средства (ингибиторы протонного насоса, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов), прокинетики и антациды [23, 25].

ДРУГИЕ ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ КАШЛЯ

Левожелудочковая недостаточность, возникающая на фоне ишемической болезни сердца или пороков сердца, может проявляться кашлем. При этом кашель сопровождается отделением слизистой мокроты, нередко с примесью крови. Необходимо обратить внимание на наличие других признаков сердечной недостаточности (одышка, отеки, слабость) и заболевания сердца, лежащего в основе ее развития [26].

Причинами кашля могут быть **психические нарушения и симуляция** (особенно у детей с боязнью школы). Такой кашель характеризуется непродуктивностью, нередко возникает в стандартных для пациента ситуациях (например, выступление перед аудиторией). Ожидание кашля неизбежно провоцирует его появление [5].

Ингибиторы АПФ – одна из самых частых причин «лекарственного» кашля. Частота подобного побочного эффекта достигает 20% среди всех больных, принимающих ингибиторы АПФ. Чаще кашель возникает у женщин. Развитие кашля возможно при приеме различных препаратов из группы ингибиторов АПФ. В ряде случаев кашель может возникать при приеме β-блокаторов. Исчезновение кашля после отмены подозреваемых медикаментов позволяет достоверно считать, что кашель имеет в данной ситуации лекарственное происхождение. Прием некоторых цитостатиков сопровождается развитием пневмо-склероза и, как следствие, появлением кашля [27].

Таким образом, кашель может быть одним из проявлений, подчас единственным, какого-либо заболевания или патологического состояния. В этой связи терапия, направленная на устранение только симптома без уточнения этиологии, окажется неэффективной. После установления природы кашля в первую очередь должно проводиться его этиотропное или патогенетическое лечение основного заболевания. Симптоматическая противокашлевая терапия дополняет основное лечение, облегчая состояние пациента и приводя к более быстрому разрешению кашля.



ЛИТЕРАТУРА

- Hsiao CJ, Cherry DK, Beatty PC, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2007 summary. *Natl Health Stat Report*, 2010, Nov 3, (27): 1-32.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Dicipinagitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UB, Pratter MR, Rosen MJ, Schulman E, Shannon JJ, Smith Hammond C, Tarlo SM; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006 Jan, 129(1 Suppl): 1S-23S.
- Dicipinagitis PV. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*, 2015 Jun, 22: 24-8. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.001.
- Рябова М.А. Кашель: взгляд оториноларинголога. *Леч. врач.*, 2012, 9: 19-21.
- Rhee CK, Jung JY, Lee SW, Kim JH, Park SY, Yoo KH, Park DA, Koo HK, Kim YH, Jeong I, Kim JH, Kim DK, Kim SK, Kim YH, Park J, Choi EY, Jung KS, Kim HJ. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2016 Jan, 79(1): 14-21. doi: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
- Волков К.С., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Баранник В.А., Томилова А.Ю., Вишнёва Е.А., Эфендиева К.Е., Мурадова О.И. Кашель у детей: этиология, особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(2): 132-135.
- Шиленкова В.В. Кашель с позиции оториноларинголога. *Мед.*, 2015, 15: 84-88.
- Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вест. оторинолар.*, 2013, 4: 78-81.
- Anderson-James S, Marchant JM, Acworth JP, Turner C, Chang AB: Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2: CD008888 doi:10.1002/14651858.CD008888.pub2.
- El-Gohary M, Hay AD, Coventry P, Moore M, Stuart B, Little P: Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review. *Fam Pract*, 2013, 30: 492-500.
- Kiedrzyński T, Bissielo A, Suryaprakash M, Bandaranayake D. Whooping cough-where are we now? A review. *N Z Med J*, 2015, Jun 12, 128(1416): 21-7.
- van der Zee A, Schellekens JF, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev*, 2015 Oct, 28(4): 1005-26. doi: 10.1128/CMR.00031-15.
- Сенягина Н.Е. Коклюш: современное состояние проблемы. *Педиатрия. Прил. к Consilium Medicum*, 2012, 3: 39-43.
- Авербух В.М., Лопатин А.С. Постназальный затек (postnasal drip). *Consilium Medicum*, 2008, 10(10): 101-106.
- Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006, 129(supplement 1): 63S-71S.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Н.Б. ЛАЗАРЕВА, д.м.н., профессор, М.В. ЖУРАВЛЕВА, д.м.н., профессор, Л.Р. ПАНТЕЛЕЕВА, к.м.н.
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ОРВИ: РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В России ежегодно регистрируют более 30 млн заболевших гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями. В этой связи особую актуальность приобретает проблема назначения рациональной фармакотерапии. В последнее время широкое распространение в клинической практике получили комплексные препараты, способные одновременно воздействовать практически на весь симптомокомплекс, характерный для инфекционного поражения дыхательных путей. Это достигается сочетанием в одном препарате нескольких различных по механизму действия, но при этом взаимодополняющих и усиливающих эффекты друг друга лекарственных средств. Наиболее удобны в применении комбинированные препараты, обладающие жаропонижающим, обезболивающим, антигистаминным эффектами.

Ключевые слова:

ОРВИ

грипп

клинические проявления

рациональная фармакотерапия

АнвиМакс

Инфлюнет

Большую распространенность в практике врачей первичного звена здравоохранения, в первую очередь участковых терапевтов и участковых педиатров, занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), на долю которых приходится более 90% всех инфекционных заболеваний и высокое экономическое бремя для любого государства [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 40 млн заболевших. Социальное бремя ОРВИ характеризуется прежде всего высокими косвенными затратами, такими как затраты за период отсутствия на рабочем месте, экономическими потерями от снижения производительности труда, стоимостью времени отсутствия на рабочем месте членов семьи, ухаживающих за больным (в США экономические потери, обусловленные только временной нетрудоспособностью, оцениваются в 232 млн долл.) [2].

Чрезвычайную актуальность эта проблема имеет и для нашей страны, т. к., по официальным данным, в России каждый год регистрируется от 27,3 до 41,2 млн случаев респираторных инфекций. Именно на это заболевание, имеющее высокий удельный вес в структуре общей заболеваемости, приходится почти 40% дней нетрудоспособности [3]. В этой связи проведение нерациональной фармакотерапии (необоснованное назначение антибиотикотерапии, коррекция побочных эффектов лекарствен-

ных средств и, как следствие, назначение дополнительных методов обследования и консультаций специалистов и нередко госпитализация пациента) приводит к увеличению экономического бремени заболевания. Практическому врачу чрезвычайно важно с первых дней заболевания назначить пациенту рациональную фармакотерапию, проведение которой позволило бы улучшить клиническое состояние в кратчайшие сроки.

ЭТИОЛОГИЯ ОРВИ

В настоящее время известно более 200 вирусов, вызывающих гриппоподобные заболевания. Информация об удельной частоте выявления тех или иных возбудителей ОРВИ существенно варьирует в зависимости от дизайна исследования, его длительности и сезона, возраста больных, вариантов отбора биологических образцов и методов верификации патогена, а также географической локализации. В результате анализа данных целой серии исследований этиологической структуры ОРВИ, проведенных в разных странах разными группами ученых, установлено, что к наиболее распространенным возбудителям относятся: риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы (табл. 1) [4].

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам, имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимеразного комплекса (РА, РВ1, РВ2), рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус покрыт оболочкой с двумя видами поверхностных антигенов – гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА). За счет этих образований происходит прикрепление и внедрение вируса внутрь клетки хозяина. Поверхностные антигены обладают способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых штаммов вирусов гриппа.

Наибольшей вариабельностью обладают вирусы гриппа типа А, способные вызывать в короткие сроки эпидемии в масштабах отдельных стран или пандемии гриппа, охватывающие целые континенты. В течение последних 100 лет эпидемии гриппа четыре раза приобретали характер пандемии: в 1918, 1957, 1962 и 2009 гг. Установлено, что ежегодные эпидемии гриппа приводят к росту госпитализации и увеличению смертности, что происходит в основном за счет пациентов из групп риска: детей до 5 лет, беременных, лиц старше 65 лет и пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), сезонные эпидемии гриппа приводят к 200 тыс. госпитализаций в год, а смертность от заболевания составляет 1,4–1,67 на 100 тыс. населения [5].

Пандемия гриппа, начавшаяся в 2009 г., была вызвана вирусом гриппа А (H1N1), обладающим пандемическим потенциалом. В Россию этот вирус пришел позже, и наибольшее число заболевших регистрировалось в 2010–2011, 2015 гг. [6]. Выборочные фармакоэпидемиологические исследования, проведенные среди 1 462 пациентов, показали, что 84,7% заболевших были лица 18–49 лет. Среди заболевших гриппом беременные пациентки составили 15,8%, пациенты с ожирением (индекс массы тела более 30) – 8,1%. Подавляющее большинство пациентов жаловались на слабость (86,9%), кашель (79,8%), головную боль (59,6%), заложенность носа (50,6%), боль в горле (47,7%), ринорею (43,1%), озноб (42,8%), миалгию (40,3%). По результатам лабораторной диагностики, кроме вирусов гриппа, у заболевших выявлялись также респираторные вирусы негриппозной этиологии. Отягощенный эпидемиологический анамнез или сопутствующее соматическое заболевание имели 2/3 заболевших [7].

Основной профилактической мерой по предотвращению развития эпидемий является массовая вакцинация населения. Вакцины разрабатываются ежегодно с учетом эпидемиологических данных о циркуляции штамма вируса на данной территории. Однако антигенный дрейф вируса гриппа может произойти уже после создания вакцины на текущий год.

Таблица 1. Этиологическая структура ОРВИ

Возбудители	Распространенность, %
Риновирусы/энтеровирусы	12–45
Вирусы гриппа	6–4
Вирусы парагриппа	15–30
Респираторно-синцитиальные вирусы	10–30
Коронавирусы	3–13
Метапневмовирусы	1,5–30
Бокавирусы	2–11
Аденовирусы	2–4

В последние годы очень часто встречаются ОРВИ, вызванные несколькими разными возбудителями. По некоторым данным, такие случаи встречаются у 70% заболевших. От больного может выделяться одновременно несколько вирусов, или вирус в сочетании с бактериями, или другие ассоциации. Отмечаются случаи, в которых инфекционное заболевание может быть вызвано одним вирусом, в процессе течения инфекции присоединяется другой вирус, что может привести к более тяжелому клиническому течению болезни. Такие микстинфекции часто ухудшают самочувствие больного, увеличивают сроки болезни, могут обострять имеющиеся хронические заболевания или способствуют развитию вторичных осложнений [8].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОРВИ

Особенностью большинства респираторных вирусных инфекций является короткий инкубационный период, бурная репликация вируса, заканчивающаяся в первые 1–3 дня болезни. С небольшой задержкой нарастает выделение интерферонов с последующей выработкой антител. IgM при первичной инфекции выделяется на 1–2-й неделе болезни, IgG – со 2–3-й недели, а при повторной инфекции – значительно раньше, часто смягчая клиническую симптоматику. Клинические проявления ОРВИ несколько отстают от начала репликации вируса, обычно они достигают выраженности на 2–3-й день (при гриппе – в 1-й день) [9].

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение микрососудистой системы, возникающее в результате токсического действия вируса. Клинически нарушения микроциркуляции проявляются носовыми кровотечениями, геморрагической сыпью на коже и слизистых, кровоизлияниями во внутренние органы. При гриппе, в отличие от ОРВИ, наиболее выражен интоксикационный синдром. Клинически он характеризуется ознобом или зябкостью, резкой головной болью с локализацией в лобной области и висках, ломотой в мышцах, суставах, неприятными ощущениями при движении глазами или при надавливании на них, светобоязнью, слезотечением, резкой слабостью и вялостью – в первые дни заболевания эти симптомы доминируют над катаральными проявлениями. Головокружение и склонность к обморочным состояниям чаще встречаются у лиц юношеского и старческого возраста, рвота – преимущественно в младшей возрастной группе и при тяжелых формах заболевания у взрослых. У всех больных тяжелой формой нарушается сон, возникает бессонница, иногда – бред.

Уже в первые часы заболевания температура тела может достигать максимальных показателей – 39–40 °С. Снижается температура критически или ускоренным лизисом, продолжительность лихорадки более 5 суток может свидетельствовать о наличии осложнений. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются снижением артериального давления, приглушенностью сердечных тонов с нежным систолическим

шумом на верхушке. Частота сердечных сокращений может соответствовать температуре, однако наиболее характерна относительная брадикардия, которая встречается примерно у 40% больных гриппом. Могут быть отмечены изменения на электрокардиограмме: удлинение интервала PQ, снижение или изоэлектричность зубца T имеют транзиторный характер. Развитие миокардита для гриппа не характерно (он встречается редко, чаще в сочетании с аденовирусной, микоплазменной инфекцией и при бактериальных осложнениях).

Клинические проявления ОРВИ, вызванных разными возбудителями, весьма схожи между собой и отличаются от таковых при гриппе. Поэтому точный диагноз ОРВИ ставится в единичных случаях лабораторной диагностики. Гриппу, в отличие от других ОРВИ, свойственны резко выраженные симптомы интоксикации, в то время как при парагриппе, аденовирусном и риносинцициальном заболевании – даже при высокой температуре – выраженность интоксикации слабая, а при риновирусной инфекции может отсутствовать вовсе. ОРВИ характеризуются симптомокомплексом поражений респираторного тракта на различных уровнях. Катаральный синдром проявляется сухостью и ощущением першения в горле, заложенностью носа. При объективном обследовании в первые дни заболевания отмечаются гиперемия и отечность лица, гиперемия шеи, инъекция сосудов склер, влажность глаз, слезотечение, умеренный конъюнктивит. Фарингит и тонзиллит встречаются преимущественно при аденовирусной этиологии заболевания, изолированный ларингит при парагриппе. При поражении ротоглотки отмечается яркая гиперемия слизистой оболочки неба, дужек, задней стенки глотки. У некоторых больных выявляется зернистость мягкого неба, реже – язычка и дужек.

Ринит является постоянным симптомом всех ОРВИ, однако имеет некоторые особенности при каждом из них: при гриппе умеренный, при парагриппе сопровождается выраженной отечностью слизистой оболочки носа, затрудненным дыханием и серозно-слизистым отделяемым; при аденовирусной инфекции за счет экссудативного компонента ринит проявляется еще большей отечностью слизистой с выраженной заложенностью носовых ходов и обильным отделяемым. Кроме этого, аденовирусная инфекция часто сопровождается развитием конъюнктивита, чаще одностороннего, лимфоаденопатии, увеличением печени.

Наиболее типичным признаком катарального синдрома является трахеобронхит. При аускультации (при отсутствии осложнений) дыхание везикулярное с жестким оттенком, иногда выслушиваются единичные сухие хрипы. На рентгенограммах визуализируется усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, что ошибочно может диагностироваться как пневмония. Клинически выраженные бронхиты и пневмонии развиваются при присоединении бактериальной инфекции, что в значительной мере обуславливает длительность и тяжесть заболевания. Пневмонии являются самым частым и нередко тяжелым осложнением гриппа и

ОРВИ, возникающим на 3–4-й день болезни на фоне активной вирусной инфекции. Гриппозная пневмония обладает рядом специфических черт, обусловленных повреждающим действием на клетки свободных радикалов кислорода, нарушениями микроциркуляции, гемостаза, сурфактантной системы. Все это приводит к развитию отека легочной ткани. Рентгенологическая картина характеризуется очаговыми крупнофокусными затемнениями неоднородной структуры, полисегментарными или долевыми, нередко с вовлечением плевры. Особую опасность пневмонии представляют для пожилых пациентов, а также людей с сопутствующими хроническими заболеваниями. При появлении у больного на фоне картины выраженной интоксикации локальной боли в груди, одышки, цианоза необходима немедленная госпитализация больного.

В зависимости от уровня интоксикации и выраженности катарального синдрома грипп и другие ОРВИ могут протекать в легкой (60–65%), среднетяжелой (30–35%), тяжелой и тяжелой формах (3–5%). При тяжелом течении заболевания поражение центральной нервной системы может сопровождаться явлениями менингизма.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОРВИ

Учитывая частоту и тяжесть возможных осложнений ОРВИ, опасных в любом возрасте, становится очевидной необходимость своевременного и комплексного лечения этого заболевания. Поскольку репликация вируса идет наиболее активно в первые сутки заболевания, воздействовать на нее оказывается возможным только при начале лечения в 1–2-й дни клинических проявлений, применение противовирусных препаратов позднее вторых суток от начала симптомов практически не дает эффекта. В практической жизни выжидательная тактика в начале клинических проявлений ОРВИ (реже гриппа) делает практически невозможной этиотропную терапию [10]. В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических лекарственных средств, направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания. В качестве симптоматической терапии используются несколько классов лекарственных средств: жаропонижающие, обезболивающие, антигистаминные, витамины [11]. Разнообразие симптомов ОРВИ определяет обширность списка симптоматических средств. Назначение каждого из них по отдельности оборачивается неудобством для пациента, наталкивается на психологический барьер, снижает приверженность к лечению и в конечном итоге замедляет процесс выздоровления. Одним из решений данной проблемы явилось создание комбинированных лекарственных средств, позволяющих воздействовать на основные симптомы вирусной инфекции. Кроме удобства применения, комбинированные препараты обладают более низкой стоимостью, чем набор различных лекарственных средств.

Рецептура большинства комбинированных препаратов стандартная, позволяющая за счет наличия анальгети-

ков и антипиретиков купировать гипертермию, болевой синдром, посредством системного деконгестанта нередко в сочетании с антигистаминным препаратом справляться с насморком; функции патогенетического средства чаще всего выполняет аскорбиновая кислота. Основными требованиями, предъявляемыми к мультисимптомному средству, являются [12]:

- наличие в структуре активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного вещества из каждой фармакологической группы, применяемых для купирования симптомов ОРВИ;
- каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной концентрации;
- препарат должен использоваться только при наличии нескольких симптомов одновременно;
- выбор препарата основывается на соответствии конкретных симптомов инфекции наличию активных веществ в его составе.

Одним из примеров препаратов в группе комбинированных ЛС является АнвиМакс. Состав препарата включает парацетамол (360 мг), аскорбиновую кислоту (300 мг), кальция глюконат (100 мг), римантадина гидрохлорид (50 мг), рутозидатригидрат (20 мг в пересчете на рутозид), лоратадин (3 мг). С учетом состава препарат может применяться в качестве противовирусного и симптоматического лечения простудных заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом.

Лихорадка, головная боль и миалгии при ОРВИ требуют применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые наряду с жаропонижающим действием обладают анальгетическим эффектом. Парацетамол, входящий в состав препарата, применяется на протяжении нескольких десятилетий. С 1963 г. после включения в Британскую фармакопею парацетамол широко используется в медицинской практике в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. В настоящее время в Европе и Северной Америке потребляется до 24 млрд таблеток парацетамола ежегодно [6, 7]. Препарат не обладает противовоспалительным эффектом и относится к группе анальгетиков-антипиретиков, т. е. к препаратам, способным эффективно бороться с болью и лихорадкой любого происхождения. Выраженное анальгетическое действие препарата связано с его способностью накапливаться в центральной нервной системе, головном и спинном мозге и уменьшать образование простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), контролирующего образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Отсутствие ингибирующего эффекта в отношении ЦОГ-1 определяет незначительные риски ulcerогенного действия и диспепсии, что было показано в исследовании PAIN у пациентов с ОРВИ. В отличие от ацетилсалициловой кислоты и других групп НПВП, парацетамол не провоцирует бронхоспастические реакции, не оказывает значимого повреждающего действия на слизистую оболочку желудка и может применяться даже пациентами с язвенной болезнью. В отличие от метамизола пара-

цетамол не обладает гепатотоксическим действием и не имеет таких побочных эффектов, как агранулоцитоз, апластическая анемия. Парацетамол признан препаратом выбора в педиатрической практике. Его безопасность для беременных женщин подтверждена результатами исследования ALSPAC, включившего 12 104 пациентки [13].

Препарат АнвиМакс содержит лоратадин, способный купировать проявления ринореи без побочного седативного эффекта, присущего антигистаминным препаратам более ранних поколений. В состав препарата также входит аскорбиновая кислота. Она стимулирует выработку эндогенного интерферона, нормализует процессы перекисного окисления липидов, укрепляет сосудистую стенку, уменьшая ее проницаемость, и восполняет повышенную во время болезни потребность организма в аскорбиновой кислоте. Рутозид является ангиопротектором, уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку.

Поскольку репликация вируса идет наиболее активно в первые сутки заболевания, воздействовать на нее оказывается возможным только при начале лечения в 1–2-й дни клинических проявлений, применение противовирусных препаратов позднее вторых суток от начала симптомов практически не дает эффекта

Также заслуживает внимания комбинированный препарат Инфлюнет (основные фармакологические эффекты комбинированных ЛС, предназначенных для лечения ОРВИ, приведены в таблице 2). С целью купирования ринореи в состав комбинированного средства входит селективный $\alpha 1$ -адреномиметик фенилэфрин, оказывающий сосудосуживающее действие. В дозе 10 мг (стандартная дозировка в комбинированном средстве) фенилэфрин вызывает освобождение заложенных носовых ходов у больных с ринитом. В препарате Инфлюнет, благодаря наличию янтарной кислоты, дозировка фенилэфрина снижена вдвое до 5 мг без потери эффективности. Аскорбиновая кислота участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, способствует нормальной проницаемости капилляров, свертываемости крови, регенерации тканей, играет положительную роль в развитии иммунных реакций организма; рутозид является ангиопротектором, уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку. Янтарная кислота в сочетании с аскорбиновой кислотой и рутозидом формирует антиоксидантный комплекс, стимулирующий физиологические и биохимические восстановительные процессы. Янтарная кислота совместно с аскорбиновой кислотой оказывает оптимизирующее влияние на метаболические процессы, что позволяет снижать дозировки парацетамола и фенилэфрина без потери их эффективности. Теоретически это означает, что риск развития побочных эффектов также снижается.

Таблица 2. Фармакологические эффекты монокомпонентов, входящих в состав комбинированных ЛС, предназначенных для лечения ОРВИ

Анвимакс: действующие вещества (лек. форма порошок)		Инфлюнет: действующие вещества (лек. форма порошок)	
НПВС: Жаропонижающее, обезболивающее действие			
парацетамол	360 мг	парацетамол	350 мг
Аскорбиновая кислота участвует в окислительно-восстановительных процессах, повышает адаптационные способности организма и сопротивляемость инфекциям, способствует процессам регенерации			
аскорбиновая кислота	300 мг	аскорбиновая кислота	300 мг
Рутозид: ангиопротекторное действие. Уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку			
рутозид	20 мг	рутозид	20 мг
кальция глюконата моногидрат источник ионов кальция, предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы при гриппе и ОРВИ	100 мг	янтарная кислота усиливает биохимические и физиологические восстановительные процессы. Обладает гепатопротекторным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Активирует энергетические процессы в митохондриях, нормализует проницаемость клеточных мембран	120 мг
лоратадин блокатор гистаминовых H ₁ -рецепторов, предупреждает развитие отека тканей, связанного с высвобождением гистамина	3 мг	фенилэфрина гидрохлорид стимулирует постсинаптические α-адренорецепторы, уменьшает отек и гиперемия слизистой оболочки носа, восстанавливает свободное дыхание	5 мг
римантадина гидрохлорид обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А	50 мг		

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Известно, что применение комбинированных препаратов характеризуется меньшими затратами, чем терапия отдельными лекарственными средствами. Зайцевым и соавт. (2015) проведен анализ клинической и экономической эффективности применения комбинированных лекарственных препаратов для симптоматической терапии ОРВИ. Результаты исследования демонстрируют более высокую экономическую целесообразность терапии ОРВИ с использованием комбинированного препарата Инфлюнет по сравнению с альтернативным лечением. В частности, лечение комбинированным препаратом Инфлюнет позволяет сократить сроки лечения до $4,5 \pm 0,5$

против $5,6 \pm 1,2$ сут. в группе пациентов, использовавших комбинацию монопрепаратов. Проведение симптоматической фармакотерапии без использования комбинированных ЛС характеризовалось значительно более высокой частотой нежелательных явлений (20,6 против 8,5% в группе Инфлюнет).

Таким образом, в повседневной практике с целью симптоматического лечения ОРВИ оптимальным представляется использование комбинированных препаратов, обладающих жаропонижающим, обезболивающим, противовоспалительным и ангиопротекторным эффектами. Применение комбинированных ЛС сопровождается меньшим числом нежелательных явлений, чем использование «набора» монокомпонентных препаратов, и экономически более целесообразно.



ЛИТЕРАТУРА

1. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. Бюллетень проблемной комиссии. Под ред. В.И. Покровского, Д.К. Львова, О.И. Киселева, Ф.И. Ершова. СПб.: Роза мира, 2008.
2. Sullivan KM, Monto AS, Longini IM. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Public Health*, 1993, 83: 1712-1716.
3. По данным отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Available at: <http://www.fcgsen.ru/>.
4. Turner R. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Annals of allergy, asthma and immunology*, 1997, 78: 531-539.
5. Hayden F, Couch R. Clinical and epidemiological importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Reviews in Medical Virology*, 1992, 2: 89-96.
6. Киселёв О.И., Деева Э.Г., Сологуб Т.В., Цветкова В.В. Рекомендации по лечению и профилактике гриппа у взрослых. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. СПб., 2014, 4.
7. Селькова Е.П. Актуальные вопросы симптоматического и патогенетического лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 01: 9-13.
8. Селькова Е.П. Новые технологии в профилактике и лечении острой респираторной вирусной инфекции. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2007, 1: 66-68.
9. Wong K, Campitelli MA, Stukel TA, Kwong JC. Estimating influenza vaccine effectiveness in community-dwelling elderly patients using the instrumental variable analysis method. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 484-491.
10. Таточенко В.К. Этиотропная и симптоматическая терапия острых респираторно-вирусных инфекций. *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5, 5: 101-105.
11. Рыкова С.М. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*, 2012, 3: 26-30.
12. Lowenstein S, Parrino T. Management of the Common Cold. *Advances in Internal Medicine*, 1987, 32: 207-34.
13. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Гуревич К.Г. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе. *РМЖ*, 2004, 12(2): 80.



Двойной удар по простуде и гриппу!®



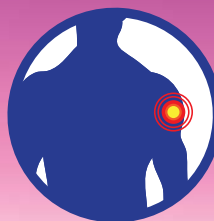
Комплексная терапия гриппа и ОРВИ



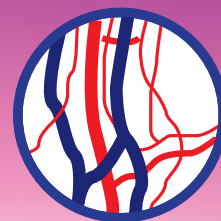
высокая температура



головная боль



мышечная боль



поражение капилляров и сосудов

Состав

парацетамол - 360 мг
аскорбиновая кислота - 300 мг
кальция глюконата - 100 мг

римантадин - 50 мг
рутозид - 20 мг
лоратадин - 3 мг



www.anvimax.ru

Реклама
Регистрационное удостоверение № ЛП-001747

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

H₁-АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В статье рассматривается история создания, вопросы клинической фармакологии и особенности применения H₁-антигистаминных препаратов. Представлены данные об эффективности и безопасности препаратов I и II поколения у пациентов с различными заболеваниями. Обсуждаются направления дальнейших исследований этих средств.

Ключевые слова:

H₁-антигистаминные препараты
аллергические заболевания

ВВЕДЕНИЕ

Антигистаминные препараты широко используются врачами разных специальностей. Настоящая статья посвящена клиническому применению антигистаминных средств I и II поколения.

Патофизиологическая роль гистамина и механизмы действия антигистаминных препаратов

Гистамин, секретируемый тучными клетками и базофилами, относится к числу основных медиаторов аллергии. Его действие осуществляется через рецепторы четырех типов (табл. 1) [1–3]. Посредством стимуляции H₁-рецепторов гистамин участвует в развитии практически всех симптомов аллергических заболеваний (аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы, анафилаксии). В центральной нервной системе он выполняет функцию нейротрансмиттера, контролируя процессы сна и пробуждения.

H₁-рецепторы принадлежат к семейству белков, связанных с G-протеином, который отвечает за проведение сигнала из внеклеточного пространства к внутриклеточным посредникам. Стимуляция H₁-рецепторов приводит к гидролизу фосфоинозитола, высвобождению арахидоновой кислоты, накоплению Ca²⁺ и ц АМФ в клетке.

H₁-антигистаминные препараты много лет применяются при лечении аллергических заболеваний [1–5]. История их создания началась в 1910 г., когда британский ученый Dale Henry Hallett открыл гистамин. Первые антигистаминные средства были синтезированы в 1937 г. французскими учеными A. Staub и D. Bouvet, работавшими в Институте Пастера в Париже. Ученые показали, что эти соединения уменьшают выраженность анафилаксии у животных. Однако их использование у больных оказалось невозможным из-за высокой токсичности. В начале 40-х гг. французским ученым H. Halpern в клиническую практику был введен фенбензамин (Антерган), а затем пириламин (Нео-Антерган), относящиеся к препаратам 1-го поколения.

В настоящее время известно более 45 представителей соединений этого класса. В 80-е гг. были синтезированы антигистаминные препараты 2-го поколения (см. ниже).

По химической структуре H₁-антигистаминные препараты представляют собой азотистые основания, содержащие боковую алифатическую цепь замещенного этиламина. Она необходима для проявления их антигистаминной активности. Эта цепь присоединена к 1 или 2 циклическим или гетероциклическим кольцам (пиридину, пиперидину, пирролидину, пиперазину, фенотиазину или имидазолу) (AR₁ или AR₂). Последние соединены с этиламином через соединительный атом (X) азота, углерода или кислорода. В отличие от гистамина атом N, входящий в состав боковой группы, является четвертичным и двузамещенным [1–4].

Первые антигистаминные средства были синтезированы в 1937 г. французскими учеными A. Staub и D. Bouvet, работавшими в Институте Пастера в Париже

Структурные особенности H₁-антигистаминных препаратов:

1. Наличие ароматических или гетероциклических колец и алкильных остатков. Это приводит к липофильности классических антигистаминных средств (в отличие от гистамина и H₂-блокаторов).
2. Нитрогруппа имеет основные свойства (pH 8,6 или более).
3. Характер соединительного атома (X), в зависимости от которого классические антигистаминные средства принято делить на несколько групп (табл. 2).

Долгое время считалось, что антигистаминные препараты блокируют гистаминовые рецепторы I типа. В последние годы показано, что эти средства стабилизируют H₁-рецептор в неактивном состоянии [3–5]. Поэтому их правильнее называть обратными агонистами (рис. 1).

H₁-антигистаминные средства обладают противовоспалительной активностью за счет действия на внутриклеточный фактор транскрипции (ядерный фактор κB), что приводит к подавлению презентации антигенов, экспрессии адгезивных молекул, хемотаксиса клеток, секреции провоспалительных цитокинов. Эти препараты, блокируя

Са-каналы и уменьшая его внутриклеточную концентрацию, тормозят выделение медиаторов из тучных клеток (противоаллергическое действие) (рис. 2) [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ H₁-АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В зависимости от проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и наличия седативного эффекта H₁-антигистаминные средства делятся на препараты I и II поколения [6–8]. Первые хорошо проникают через ГЭБ и

действуют на центральные H₁-рецепторы, локализуясь на постсинаптической мембране гистаминергических нейронов. Эти соединения оказывают седативное действие и подавляют когнитивные функции ЦНС (память, внимание, координацию движения, способность к обучению и др.). Поэтому их также называют седативными, или классическими, H₁-антигистаминными средствами.

Препараты II поколения плохо проникают через ГЭБ. Их также называют неседативными (современными), т. к. они не обладают влиянием на когнитивные функции и не оказывают седативного действия.

Таблица 1. Характеристика различных гистаминовых рецепторов [3, 4]

Характеристика	H ₁ -рецепторы	H ₂ -рецепторы	H ₃ -рецепторы	H ₄ -рецепторы
Локализация	Представлены широко, включая гладкие мышцы бронхов и пищеварительной системы, сердце, сосуды, головной мозг	Представлены широко, включая слизистую желудка, матки, головной мозг	Преимущественно гистаминергические нейроны	Преимущественно костный мозг и клетки периферической крови
Год описания рецептора/год клонирования его гена	1966/1993	1972/1991	1983/1999	1999/2000
Структура белка	487 аминокислот	359 аминокислот	445 аминокислот	390 аминокислот
Локализация гена	3p25, 3p14-21	5q35.3	20q13.33	18q11.2
Эффекты стимуляции	Сокращение гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости Кожный зуд Снижение атриовентрикулярной проводимости Ирритация афферентных волокон блуждающего нерва Стимуляция кашлевых рецепторов Усиление гипотензии Гиперемия Усиление головной боли Стимуляция тахикардии	Усиление сосудистой проницаемости Стимуляция желудочной секреции Повышение сократимости миокарда Расслабление гладких мышц бронхов Усиление секреции слизи Усиление гипотензии Стимуляция тахикардии Усиление головной боли	Предупреждение избыточной вазоконстрикции зуд (без участия тучных клеток)	Дифференцировка миелобластов и промиелоцитов
Участие в развитии аллергического воспаления и регуляции иммунитета	Повышение высвобождения гистамина и других медиаторов, повышение экспрессии адгезивных молекул, хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, активация антиген-презентирующих клеток, ко-стимуляция В-лимфоцитов, индукция Th1-иммунитета, повышение продукции ИНФγ, торможение гуморального иммунитета и продукции IgE	Торможение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, индукция ИЛ-10, торможение продукции ИЛ12, высвобождение гистамина из базофилов, активация гуморального и подавление клеточного иммунитета, торможение Th2-клеток и цитокинов, непрямая роль в развитии аллергии, аутоиммунных реакций, опухолевых заболеваний, реакциях отторжения трансплантата	Возможная роль в развитии нейрогенного воспаления, провоспалительная активность, повышение антиген-презентирующей активности	Повышение концентрации цитохального кальция, хемотаксиса эозинофилов, продукции ИЛ-16
Функция в центральной нервной системе	Регуляция сна и пробуждения, терморегуляция, регуляция эмоций, когнитивных функций (память, способность к обучению)	Нейроэндокринная регуляция	Пресинаптические рецепторы, снижение продукции гистамина, серотонина, допамина, норадреналина и ацетилхолина	Не определена
Используемые антагонисты («обратные агонисты»)	>45 препаратов I и II поколения	Циметидин, фамотидин, ранитидин и др.	В процессе клинических исследований	В процессе клинических исследований

Таблица 2. Классификация H_1 -антигистаминных препаратов по химической структуре [3, 4]

Классы	I поколение	II поколение
Алкиламины	Хлорфенирамин, бромфенирамин, фенирамин, диметинден, трипролидин	Акривастин
Пиперазины	Гидрокизин, оксатомид, буклизин, циклизин	Цетиризин, левоцетиризин
Пиперидины	Кетотифен, дифенилпираллин, ципрогептадин, азатадин	Дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, эбастин, биластин, алкафтадин, мизоластин, рупатадин, терфенадин*, астемизол*
Этаноламины	Дифенгидрамин, клемастин, карбиноксамин и др.	-
Этилендиамины	Антазолин, пирирамин, хлоропирамин	-
Фенотиазины	Прометазин, меквитазин	-
Хинуклиды	Квифенадин, сехифенадин	-
Другие	Доксепин	Азеластин, эмедастин, эпинастин, олопатадин

Примечание: Доксепин, оказывающий анти- H_1 и анти- H_2 действие, относится к классу трициклических антидепрессантов.

* Препараты, использование которых в клинической практике прекращено.

Вторая классификация предусматривает выделение нескольких групп H_1 -антигистаминных средств в зависимости от их химической структуры (табл. 2).

H_1 -АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Используются в клинической практике более 70 лет. Они появились до того времени, когда были сформулиро-

ваны правила качественной клинической практики и требования к регистрации лекарственных средств. Поэтому в настоящее время существует мало сведений об их свойствах (фармакокинетике и фармакодинамике у здоровых и больных, взрослых, детей и младенцев), а также данных клинических исследований.

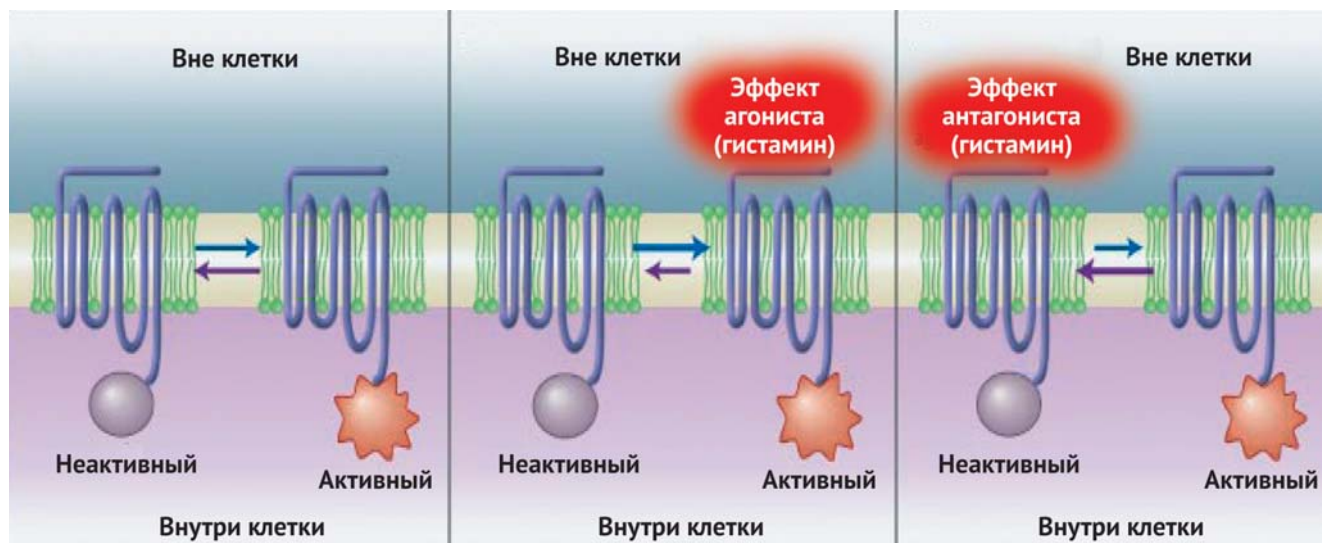
Химические и некоторые коммерческие названия H_1 -антигистаминных препаратов I поколения приведены в таблице 3. Они обладают рядом недостатков, которые ограничивают их применение в клинической практике:

1. Седативным и снотворным действием за счет липофильности, хорошего проникновения через гематоэнцефалический барьер и блокады более 70% цен-

Таблица 3. Антигистаминные препараты I поколения

Классы	Химические названия	Торговые названия
Алкиламины	Диметинден Хлорофенирамин	Фенистил, виброцил Терафлю Лорейн Контак и др.
Пиперазины	Гидроксизин	Атаракс
Пиперидины	Ципрогептадин Кетотифен	Перитол Задитен
Этаноламины	Дифенгидрамин Дименгидрилат Клемастин	Димедрол Дедалон Тавегил
Этилендиамины	Хлоропирамин Трипеленамин Антазолин	Супрастин Виосепт Санорин-Аналергин
Фенотиазины	Прометазин Меквитазин	Дипразин, Пипольфен Прималан
Хинуклиды	Квифенадин Сехифенадин	Фенкарол Бикарфен, Гистафен

Рисунок 1. Упрощенная модель двух состояний H_1 -рецепторов гистамина [3, 4]



тральных рецепторов гистамина. Эти эффекты проявляются при использовании минимальных доз, потенцируются алкоголем и психотропными средствами. Сон, вызываемый анти- H_1 I поколения, не является физиологическим.

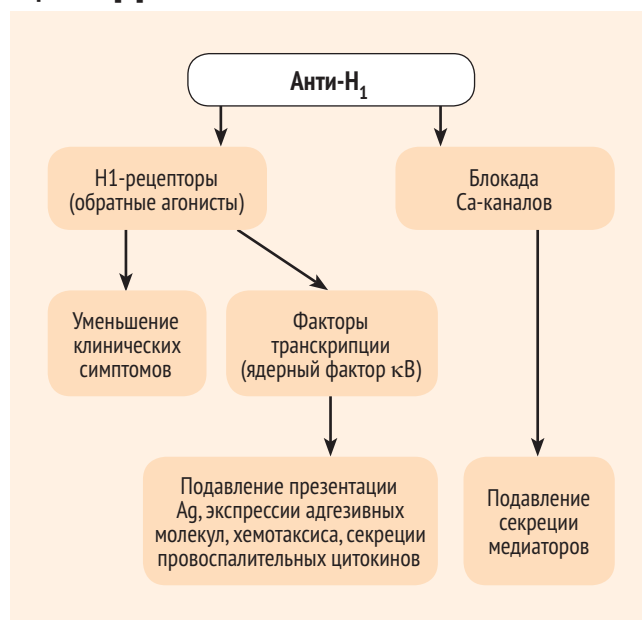
- Отрицательным влиянием на когнитивные функции. Эти препараты вызывают нарушение концентрации внимания, координации движений и способности к обучению. Поэтому их использование ограничено у больных определенных профессий (водители, операторы, летчики, диспетчеры и т. д.). Подавление когнитивных функций у пациентов может развиваться при отсутствии седативного эффекта или сочетаться с ним.
- Неселективностью действия. Помимо действия на H_1 -рецепторы, эти соединения блокируют и другие рецепторы, в т. ч. и М-холинорецепторы. Их холинолитическая активность проявляется сухостью во рту, дрожью, тахикардией, задержкой мочи, запорами и расстройствами аккомодации. У больных бронхиальной астмой они увеличивают вязкость мокроты, что способствует прогрессированию бронхиальной обструкции. У пациентов с глаукомой может наблюдаться повышение внутриглазного давления.
- Гипотензивным эффектом. Он выражен у производных фенотиазина при парентеральном введении за счет блокады α -адренорецепторов. Поэтому Пипольфен (дипразин) нельзя использовать для оказания неотложной помощи при анафилактическом шоке.
- Стимуляцией аппетита и прибавкой массы тела за счет блокады серотониновых рецепторов.
- Блокадой ионных каналов кардиомиоцитов (при использовании в высоких дозах), которое проявляется удлинением интервала Q-T и желудочковыми аритмиями. Другими механизмами кардиоваскулярных побочных эффектов являются М-холинолитическая и α -адреноренолитическая активность (см. выше).
- Необходимостью частого приема (2–3 раза в день) и развитием привыкания к ним при длительном использовании. Эти препараты целесообразно менять каждые 2–3 нед. Механизмы развития тахифилаксии изучены недостаточно. Возможными причинами ее развития является увеличение числа H_1 -рецепторов и активация печеночного метаболизма лекарственных средств. Не исключено также, что снижение эффективности лечения обусловлено несоблюдением больными врачебных назначений. В последние годы появились антигистаминные средства I поколения, которые можно использовать 1 раз в сутки (например, фенистил 24, выпускаемый в капсулах).

Классические антигистаминные препараты выпускаются в таблетках и ампулах.

Несмотря на перечисленные выше недостатки, классические H_1 -блокаторы продолжают использоваться в клинической практике в определенных случаях:

- Купирование острых аллергических реакций (крапивницы, отека Квинке, анафилактического шока), когда требуется парентеральное введение лекарственных средств.

Рисунок 2. Механизмы действия H_1 -антигистаминных средств [3]



- Премедикация перед диагностическими (рентгеноконтрастными и эндоскопическими) исследованиями и хирургическими вмешательствами. В этих случаях применение классических антигистаминных средств во многом основывается на их способности усиливать действие анагетиков и оказывать противорвотный эффект. Введение этих препаратов показано перед рентгеноконтрастными исследованиями, когда больному осуществляются инфузии высокоосмолярных иод-содержащих средств (верографин, урографин, изопак и др.), вызывающих развитие побочных реакций у 3–14% больных. Последние проявляются зудом и гиперемией кожи, крапивницей, отеком Квинке, отеком гортани, бронхоспазмом и анафилактоидным шоком. Они обусловлены высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов, а также активацией системы комплемента. Побочные эффекты чаще наблюдаются у пациентов с бронхиальной астмой, ИБС, при приеме β -блокаторов, пожилых, при введении высоких доз рентгеноконтрастных средств.
- Симптоматическая терапия острых респираторно-вирусных инфекций. При этих заболеваниях используется как местное (например, виброцил в виде капель в нос, назального спрея, геля), так и пероральное назначение H_1 -антигистаминных средств I поколения, входящих в состав многих комбинированных препаратов. Они устраняют у больных ринорею, зуд в носу, чихание и способствуют нормализации сна.
- Вестибулярные расстройства.
- Рвота (профилактика и лечение) у беременных, в процессе химиотерапии, послеоперационном периоде. Использование по этим показаниям обусловлено главным образом длительным клиническим опытом применения препаратов I поколения. Результаты клиниче-

ских исследований, подтверждающих их эффективность при перечисленных выше заболеваниях, отсутствуют [3].

Многие антигистаминные препараты I поколения являются безрецептурными средствами и продолжают неоправданно широко применяться в клинической практике. В 2010 г. эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии опубликовали документ, в котором суммируются данные о безопасности этих средств [9]:

1. Препараты I поколения отрицательно влияют на сон (фазу быстрого движения глазных яблок), способность к обучению и работоспособность.
2. Их прием связан с дорожно-транспортными, воздушно-транспортными и водно-транспортными происшествиями.
3. Нарушение функции ЦНС наблюдается даже при использовании минимальных доз АГ препаратов I поколения: хлорфинирамин 4 мг, дифенгидрамин 25 мг, прометазин 10 мг, трипролидин 5 мг.
4. Эффект на ЦНС этих средств такой же, как при использовании алкоголя и седативных препаратов (бензодиазепинов и др.), и усиливается при одновременном приеме с ними.
5. Прием препаратов I поколения на ночь не гарантирует отсутствие их эффекта на ЦНС на следующий день

ввиду длительного периода полувыведения. Поэтому нецелесообразно комбинировать прием H_1 -антигистаминных средств II (утром) и I поколений (вечером), что часто используется в клинической практике (например, при лечении зудящих дерматозов).

6. Некоторые категории особенно чувствительны к отрицательному эффекту этих средств на ЦНС: женщины, пожилые, люди с небольшой массой тела, нарушением функции печени и почек, предшествующими заболеваниями центральной нервной системы.
7. Толерантность к седативному эффекту и психомоторным эффектам чаще всего не развивается.
8. Передозировка препаратов I поколения может быть причиной смерти новорожденных и детей раннего возраста, суицидов у подростков и взрослых.
9. Высокие дозы некоторых препаратов I поколения обладают кардиотоксичными свойствами.
10. Они не должны отпускаться аптеками без рецепта врача для самостоятельного использования больными.

H_1 -АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ II ПОКОЛЕНИЯ

В настоящее время в клинической практике широко применяются H_1 -антигистаминные средства II поколения, которые лишены многих недостатков препаратов I поколения.

Таблица 4. H_1 -антигистаминные препараты II поколения*

Химическое название	Торговое название	Форма выпуска	Суточная доза у детей старше 12 лет и взрослых	Детский возраст, с которого зарегистрировано применение оригинального препарата
Лоратадин	Кларитин и др.	Таблетки 10 мг Сироп 5 мг/мл	10 мг 1 раз в день	с 2 лет
Цетиризин	Зиртек и др.	Таблетки 10 мг Капли 20 кап-10 мг	10 мг 1 раз в день	с 6 мес.
Эбастин	Кестин	Таблетки 10, 20 мг Сироп 1 мг/мл Лиофилизированные таблетки 20 мг (для рассасывания в полости рта)	10–20 мг 1 раз в день 20 мг 1 раз в день	Таблетки с 12 лет, сироп с 6 лет с 15 лет
Фексофенадин	Аллергра, Телфаст и др.	Таблетки 30, 120 и 180 мг	30, 120–180 мг 1 раз в день	с 6 лет
Дезлоратадин	Эриус и др.	Таблетки 5 мг Сироп 0,5 мг/мл	5 мг 1 раз в день	с 6 мес.
Левоцетиризин	Ксизал и др.	Таблетки 5 мг Капли 5 мг/мл	5 мг 1 раз в день	с 2 лет
Рупатадин	Рупафин	Таблетки 10 мг	10 мг 1 раз в день	с 12 лет
Азеластин	Аллергодил	Назальный спрей (140 мкг/доза) Глазные капли (0,05%)	1–2 ингаляции 2 раза в день в каждую половину носа 1–2 капли 2–4 раза в день	с 6 лет
Левокабастин	Тизин Аллерджи Визин Аллерджи	Назальный спрей (50 мкг/доза) Глазные капли (0,05%)	2 ингаляции 2 раза в день в каждый носовой ход по 1 капле 2 раза в день в каждый глаз	с 6 лет с 12 лет
Олопатадин	Опатанол	Глазные капли (0,1%)	1 капля 2 раза в день	с 3 лет

Примечание: * препараты, зарегистрированные в России.

Особенности H_1 -антигистаминных средств II поколения:

1. Отсутствие седативного эффекта и влияния на когнитивные функции в терапевтических дозах за счет плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер. Это обусловлено их липофобностью, наличием электростатического заряда и удалением из ЦНС транспортными белками (Р-гликопротеином). При приеме внутрь препараты II поколения связываются менее чем с 20% центральных H_1 -рецепторов.
2. Селективное связывание с H_1 -рецепторами, отсутствие холинолитической и адренолитической активности.
3. Быстрота начала действия (как правило, через 30 мин – 1 ч после приема) за счет хорошего всасывания из желудка и кишечника.
4. Продолжительность действия (до 24 ч). Она объясняется прочной связью с H_1 -рецепторами. Поэтому большинство этих соединений назначается 1 раз в сутки (за исключением акривастина).
5. Отсутствие привыкания к ним больных при длительном (18 мес.) применении.

Форма выпуска и дозы H_1 -антигистаминных средств II поколения приведены в *таблице 4*. Показатели их фармакокинетики (скорость всасывания, период полувыведения, взаимодействия с другими лекарствами) и

фармакодинамики (начало и продолжительность действия) приведены в *таблице 5*. Пик концентрации этих средств в крови достигается через 0,8–3 ч после приема. Метаболизм варьирует от минимального (у фексофенадина) до выраженного (дезлоратадин, рупатадин). Период выведения у пероральных препаратов составляет от 6 до 27 ч. Возраст пациентов, нарушения функции печени и почек оказывают минимальное влияние на их фармакокинетику. Как правило, антигистаминные препараты II поколения не имеют клинически значимых взаимодействий с пищей, другими лекарствами и растительными соединениями.

Для изучения фармакодинамики использовались исследования подавления кожной реакции на гистамин, провокационные тесты с аллергенами в специальной камере (при аллергическом рините и конъюнктивите). Скорость наступления эффекта варьирует от 0,7 до 2,6 ч. Продолжительность эффекта в большинстве случаев превышает 24 ч (за исключением акривастина). Остаточное действие антигистаминных средств может продолжаться в течение 1 нед., что важно учитывать при выполнении у больных кожного тестирования.

Особенности использования препаратов I и II поколения у пациентов особых групп (дети, пожилые, беременные и др.) приводятся в *таблице 6*.

Таблица 5. Фармакокинетика и фармакодинамика H_1 -антигистаминных препаратов II поколения у здоровых людей [3, 4]

Препарат	Активный метаболит	Абсорбция после приема однократной дозы (T_{max})	Период полувыведения ($T_{1/2}$, часы)	Клинически значимые взаимодействия с другими лекарствами	Начало действия (час)	Продолжительность действия (час)
Цетиризин	-	$1,0 \pm 0,5$	6,5–10	Маловероятно	0,7	>24
Левосетиризин	-	$0,8 \pm 0,5$	$7,0 \pm 1,5$	Маловероятно	0,7	>24
Лоратадин	Дезкарбо-этоксилоратадин	$1,2 \pm 0,3$ ($1,5 \pm 0,7$)	$7,8 \pm 4,2$ ($24 \pm 9,8$)	Маловероятно	2	24
Дезлоратадин	-	1–3	27	Маловероятно	2–2,6	³ 24
Фексофенадин	-	1–3	11–15	Маловероятно	1–3	24
Акривастин	Аналог пропионовой кислоты	$1,4 \pm 0,4$	1,4–3,1	Маловероятно	1,8	8
Эбастин	Каребастин	(2,6–5,7)	10,3–19,3	Маловероятно	2,24	24
Рупатадин	Дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин	0,75–1,0	6 (4,3–14,3)	Маловероятно	2	24
Азеластин	Дезметилазеластин	$5,3 \pm 1,6$	22–27,6	Нет	0,05	12
Левоскабастин	-	1–2	35–40	Нет	0,25	12
Олопатадин	-	0,5–2	8–12	Нет	0,25	12–24
Эмедастин	-	$1,4 \pm 0,5$	7	Нет	0,25	12
Алкафтадин	-	0,25	8–12	Нет	0,05	24

Примечание: время начала и длительности действия представлены на основании подавления препаратом кожной реакции на гистамин. * Флавоноиды апельсинового (гесперидин) и грейпфрутового (нарингин) сока могут снижать всасывание фексофенадина в кишечнике. Для предупреждения этого взаимодействия препарат нужно принимать не ранее чем через 4 ч после употребления соков.

Показания для назначения H_1 -антигистаминных препаратов II поколения

В отличие от препаратов I поколения эффективность и безопасность современных антигистаминных средств доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях при лечении аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и хронической крапивницы (табл. 7).

Из таблицы 7 видно, что качество выполненных исследований препаратов второго поколения значительно выше, чем первого.

Аллергический ринит (интермиттирующий и персистирующий) является одним из основных показаний для назначения H_1 -антигистаминных средств II поколения (уровень доказательности A) [10–12]. Показано, что они существенно уменьшают выраженность и предупреждают развитие ринореи, зуда, чихания, глазных симптомов и оказывают меньший эффект на заложенность носа. Эти препараты значительно улучшают качество жизни больных. В некоторых странах используют их комбинацию с псевдоэфедрином.

Эффективность и безопасность современных антигистаминных средств подтверждена в большом числе клинических исследований. По эффективности они превосходят кромоны, но уступают интраназальным глюкокортикоидам. Топические антигистаминные средства характеризуются быстрым началом действия (в течение 15 мин) и сравнимой клинической эффективностью с пероральными препаратами, но требуют 2-кратного приема в день. Интраназальный азеластин уменьшает выраженность

симптомов идиопатического (вазомоторного) ринита. В последние годы появились сообщения об успешном применении комбинированного препарата, содержащего азеластин и флутиказон пропионат, при сезонном аллергическом рините. Он был более эффективным, чем монотерапия его компонентами.

Аллергический конъюнктивит часто сочетается с аллергическим ринитом. H_1 -антигистаминные препараты II поколения уменьшают выраженность зуда, слезотечения, отека и покраснения конъюнктивы (уровень доказательности A). Топические средства характеризуются быстрым началом действия (3–15 мин).

Крапивница является одним из показаний для назначения H_1 -антигистаминных препаратов II поколения [13]. Они уменьшают зуд, количество волдырей и их размеры, улучшают качество жизни пациентов. Большинство клинических исследований выполнены при хронической крапивнице, которая продолжается более 6 нед.

Больные острой крапивницей (< 6 нед.) также отвечают на лечение препаратами II поколения, но их эффективность и безопасность при этой форме болезни в рамках контролируемых исследований изучена пока недостаточно.

В соответствии с международными рекомендациями при недостаточном эффекте H_1 -антигистаминных препаратов II поколения при хронической крапивнице их дозу увеличивают в 4 раза [13]. Высокие дозы этих средств позволяют повысить их эффективность без увеличения риска развития побочных эффектов.

В нескольких небольших исследованиях показано, что препараты II поколения уменьшают выраженность кож-

Таблица 6. Особенности использования H_1 -антигистаминных препаратов у пациентов особых групп [4]

Группы больных	Препараты I поколения	Препараты II поколения
Пациенты с нарушениями функции печени и почек	В нескольких проспективных исследованиях показано, что применение в обычных дозах может приводить к побочным эффектам, включая седацию и нарушение когнитивных функций	Клиническая фармакология изучена в большом числе исследований. Указания на изменение дозы и кратности приема приводятся в инструкции, если это необходимо
Пациенты пожилого возраста	Применение изучено в нескольких исследованиях. Могут вызвать серьезные побочные эффекты: нарушения памяти, когнитивных функций, речи, сознания, недержание кала и мочи, падение, бред	Клиническая фармакология изучена в большом числе исследований. Указания на изменение дозы и кратности приема приводятся в инструкции, если это необходимо
Беременные и лактирующие женщины	Отнесены FDA к категории В (дифенгидрамин, хлорфенирамин) или С (гидроксизин, кетотифен). При кормлении могут вызвать у младенцев возбудимость или сонливость	Отнесены FDA к категории В (лоратадин, цетиризин, левоцетиризин, алкафтадин, эмедастин) или С (фексофенадин, дезлоратадин, азеластин, олопатадин, бепотистин, эпинастин). Нет сообщений о влиянии на ЦНС у младенцев при кормлении
Новорожденные	При назначении матерям перед родами могут вызвать возбудимость или сонливость, а также угнетение дыхательной системы у новорожденных	Нет сообщений о влиянии на ЦНС у новорожденных
Младенцы и дети раннего возраста	Ранее считались безопасными при лечении ОРЗ и аллергических заболеваний. Тем не менее их прием ассоциирован с побочными эффектами и в ряде случаев смертью. Хотя причинно-следственная связь между приемом препаратов I поколения и такими случаями окончательно не доказана, FDA и регуляторные агентства в других странах отзывали с фармацевтического рынка > 500 пероральных препаратов для детей, содержащих эти средства	Безопасность длительного приема лоратадина, дезлоратадина, цетиризина, левоцетиризина, фексофенадина подтверждена у детей раннего возраста

Примечание: FDA – администрация по контролю качества продуктов и лекарств (США).

ного зуда и гиперемии кожи при мастоцитозе, укусах насекомых, а также уменьшают выраженность побочных реакций при аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном яда жалящих насекомых.

Заболевания, при которых H_1 -антигистаминные препараты не являются средством выбора

К числу этих болезней относятся бронхиальная астма, atopический дерматит, анафилаксия, неаллергический ангиоотек, полипоз носа, средний отит, синусит, ОРЗ, болезни ЦНС.

Антигистаминные препараты II поколения улучшают течение аллергического ринита и сопутствующей бронхиальной астмы. Но они не относятся к средствам лечения самой астмы.

Медиаторами кожного зуда при atopическом дерматите является гистамин, действующий через H_1 -рецепторы, и другие медиаторы (например, интерлейкин 31 и др.). В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности H_1 -антигистаминных препаратов при этом заболевании. Препараты I поколения нередко используют для получения седативного эффекта.

Международные и национальные руководства рекомендуют использовать при atopическом дерматите топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, средства ухода за кожей и в необходимых случаях антимикробные препараты.

Препаратом первого ряда для лечения анафилаксии и анафилактического шока является адреналин. Антигистаминные средства назначаются для купирования кожных симптомов (зуд, волдыри). Они не обладают вазопрессорным действием, не эффективны для лечения отека гортани и не улучшают выживаемость больных.

Антигистаминные средства не влияют на течение наследственного ангиоотека, ангиоотека при применении ингибиторов АПФ и злокачественных заболеваниях. Они не должны применяться для лечения этих заболеваний.

Препараты I и II поколений часто применяются при полипозе носа, синуситах, среднем отите, ОРЗ. Вместе с тем данные, подтверждающие их эффективность и безопасность при этих заболеваниях в клинических исследованиях высокого качества, не получены.

Таблица 7. Характеристика клинических исследований H_1 -антигистаминных препаратов I и II поколения при аллергическом рините и крапивнице

Клинические исследования	Первое поколение	Второе поколение
Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые	мало	сотни
Продолжительность	Короткая (несколько недель)	Длительная (до 18 мес.)
Адекватность силы исследований	нет	да
Исследования различных доз препаратов	нет	да
Исследования качества жизни	нет	да
Сравнительные	нет	да
Исследования у новорожденных, детей, пожилых	нет	да

Антигистаминные средства I поколения нередко применяются для лечения изосомнии, вестибулярных расстройств, рвоты, тревоги, мигрени и др. Доказательства их эффективности при болезнях ЦНС ограничены отдельными клиническими наблюдениями.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перспективными направлениями являются проведение сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности различных H_1 -антигистаминных препаратов II поколения при аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите и крапивнице. Необходимо их дальнейшее изучение у детей раннего возраста, пожилых и беременных. В процессе клинических исследований у пациентов с аллергическим ринитом, астмой, atopическим дерматитом и другими болезнями находятся H_3 - и H_4 -антигистаминные препараты.



ЛИТЕРАТУРА

- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. С. 141-172.
- Гущин И.С., О.М.Курбачева Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 227с.
- Simons FER, Simons KJ. Histamine and H_1 -antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 1139-1150.
- Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*, 2013, 58: 219-224.
- Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Р.М.Хаитова, Н.И.Ильиной. М.: Гэотар Медиа, 2012. С.88-95.
- Горячкина Л.А., Передкова Е.В. Антигистаминные лекарственные средства. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. С. 398-407.
- Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Литтера, 2007. С. 24-31.
- Church MK, Maurer M, Simons FER Risk of first generation H_1 -antihistamines: a GAL²EN position paper. *Allergy*, 2010, 65: 459-466.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5): 147-334.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN* and AllerGen*). *Allergy*, 2008, 63(suppl 86): 8-160.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani C et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. EAACI / GA²LEN/ EDF/ WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014, 69: 868-887.

А.В. ЛЕПЕХИН, д.м.н., профессор, Е.Н. ИЛЬИНСКИХ, д.м.н., профессор, Л.В. ЛУКАШОВА, д.м.н., профессор, Е. В. ЗАМЯТИНА, Е.В. ПОРТНЯГИНА, к.м.н., Н.С. БУЖАК, к.м.н., Н.Н. ПУЧКОВА, к.м.н., Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

НА ПРИМЕРЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ГРИППА

Йодантипирин® – индуктор эндогенного интерферона (ИФН), который применяется при различных вирусных инфекциях, включая клещевой энцефалит (КЭ) и грипп. Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить эффективность использования препарата Йодантипирин® в целях экстренной профилактики и/или лечения гриппа и лихорадочной формы КЭ.

Ключевые слова:

вирусные инфекции

экстренная профилактика

лечение

индуктор

Оценка эффективности применения препарата Йодантипирин® проводилась в трех исследованиях. Проведена оценка эффективности экстренной профилактики гриппа среди работников предприятий, которые получали препарат Йодантипирин® по схеме I (200 мг 2 раза в нед.) или по схеме II (100 мг в течение 7 дней). С целью оценки терапевтической эффективности Йодантипирина при КЭ этот препарат назначался в стандартной 9-дневной схеме больным лихорадочной формой КЭ (основная группа). Группы сравнения получали иммуноглобулин (ИГ). Эффективность Йодантипирина в экстренной профилактике КЭ изучена среди волонтеров. Основная группа получала Йодантипирин® по стандартной схеме, а группа сравнения – ИГ. Профилактическую эффективность препарата Йодантипирин® оценивали по уровню заболеваемости, а терапевтическую эффективность – по продолжительности симптомов в сравниваемых группах, а также с использованием иммунологических методов. Все полученные данные обрабатывались статистически.

Установлено, что применение препарата Йодантипирин® существенно снижало заболеваемость гриппом и ОРВИ, а также приводило к увеличению уровней интерферонов (ИФН)-альфа в сыворотке крови. Наиболее эффективным было использование схемы II. При использовании Йодантипирина для терапии КЭ было показано существенное снижение в основной группе продолжительности основных симптомов заболевания. Показана высокая профилактическая эффективность препарата Йодантипирин® не только в ранние, но и в более поздние сроки после

присасывания клеща. Кроме того, Йодантипирин® существенно повышал продукцию ИФН в сыворотке крови, а также в отличие от ИГ не приводил к подавлению продукции специфических антител к вирусу КЭ.

Йодантипирин® является российским противовирусным препаратом – индуктором эндогенного интерферона (ИФН), который обладает иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью при различных вирусных инфекциях, включая клещевой энцефалит (КЭ) и грипп [1, 2].

Известно, что грипп – одна из наиболее актуальных вирусных инфекций, склонных к эпидемическому и пандемическому распространению, а КЭ – это природно-очаговое вирусное заболевание, передающееся иксодовыми клещами, наиболее актуальное для Российской Федерации [3]. Основным направлением в предупреждении заболеваемости КЭ и гриппом является вакцинация населения. Кроме этого, при этих инфекциях в период подъема заболеваемости применяется экстренная профилактика с использованием противовирусных препаратов. В случае КЭ экстренная профилактика обычно проводится с применением препарата иммуноглобулин (ИГ) против КЭ сразу после присасывания клеща и получения положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА), свидетельствующих об обнаружении вируса КЭ в клеще и/или в крови [3, 4]. На сегодняшний день доказано, что эффективность профилактического действия данного серопрепарата находится в прямой зависимости от сроков его введения с момента инфицирования вирусом КЭ [4]. Иммуноглобулин против КЭ нецелесообразно применять при повторных укусах клещей в течение одного эпидсезона. Кроме того, этот препарат имеет высокую стоимость и не является эффективным в случае инфицирования другими инфекционными агентами, возбудителями арбовирусных инфекций [5, 6].

В последние годы одним из перспективных направлений для экстренной профилактики и лечения КЭ и гриппа

стало применение индукторов ИФН, к которым относится Йодантипирин® (производитель ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» по заказу ООО «Наука, Техника, Медицина», Томск, Российская Федерация; действующее вещество: йодофеназон (iodorphenazone); химическое название: 1-фенил-2,3-диметил-4-йодпиразолон) [2, 4, 5]. Этот препарат, индуктор эндогенных ИФН 1-го и 2-го типов, из класса нестероидных противовоспалительных препаратов, производных пирозолона, был зарегистрирован и применяется для профилактики и лечения неочаговых форм КЭ и некоторых других вирусных инфекций (РУ №ЛС-002505 от 29.12.2006, ЛС-002505 от 24.02.2010, РУ ЛС 002505 от 16.09.2011) [1, 7–11].

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить эффективность использования отечественного индуктора интерферонотенеза Йодантипирин® в целях экстренной профилактики и/или лечения гриппа и лихорадочной формы КЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка эффективности применения препарата Йодантипирин® проводилась в трех исследованиях (исследование I, II и III). Все работы были одобрены Этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) Минздрава России и проведены после получения информированного согласия участников в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской декларацией и действующим законодательством РФ.

Первое исследование (исследование I) проводилось для определения эффективности экстренной профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с использованием двух схем применения препарата Йодантипирин® среди работников двух предприятий г. Томска, которые находились под наблюдением в период эпидемических вспышек этих заболеваний. На одном из предприятий было обследовано 97 человек, из которых 61 работник принимал для экстренной профилактики гриппа Йодантипирин® по схеме I (основная группа), а 36 – не получали Йодантипирин® (контрольная группа); на втором предприятии наблюдалось 344 человека, из которых 172 получали Йодантипирин® по II схеме, а 172 работника этот препарат не принимали (контрольная группа). Согласно схеме I Йодантипирин® назначался в дозе 200 мг 2 раза в неделю, а в соответствии со схемой II – по 100 мг в течение 7 дней, с повторением курса после 3-дневного перерыва. Профилактическую эффективность препарата Йодантипирин® оценивали по уровням заболеваемости гриппом и ОРВИ в основных и контрольных группах. Кроме того, в основных группах по 20 человек в каждой проводились параклинические и иммунологические исследования (определение в сыворотке крови ИФН-альфа и бета) до приема препарата, а также через 2 и 4 нед. после начала курса профилактического применения препарата Йодантипирин®.

Второе исследование (исследование II) было проведено с целью оценки эффективности использования пре-

парата Йодантипирин® для терапии лихорадочной формы КЭ. Диагноз КЭ был поставлен на основании клинической картины заболевания и положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА). В исследование было включено 130 больных лихорадочной формой КЭ, госпитализированных в клинику инфекционных болезней г. Томска, из которых 50 человек получали Йодантипирин® (группа 1), 46 пациентов – иммуноглобулин (ИГ) против вируса КЭ (группа 2), а 34 больным была назначена комбинированная терапия: ИГ против вируса КЭ и Йодантипирин® (группа 3). Препарат Йодантипирин® (таблетки 100 мг) применялся перорально после еды по стандартной схеме: 300 мг 3 раза в день в течение первых двух дней, по 200 мг 3 раза в день в течение последующих двух дней и по 100 мг 3 раза в день в течение последующих 5 дней. Препарат сравнения – ИГ (ампулы 1 мл; производство ЗАО «Микроген», ФГУП НПО «Вирион», г. Томск, Российская Федерация), титрованный против вируса КЭ (титр 1:80), вводили внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг массы тела в течение 3 суток. Кроме того, всем больным КЭ проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия.

Для отбора участников третьего исследования (исследование III), выполненного с целью изучения эффективности применения препарата Йодантипирин® в экстренной профилактике КЭ, был проведен скрининг волонтеров среди людей, обратившихся на пункты профилактики клещевых инфекций г. Томска после присасывания клеща. Критериями включения в исследование служили: возраст от 18 до 60 лет; отсутствие в анамнезе указания на заболевание или вакцинацию против КЭ и/или факта присасывания вирусофорного клеща; обнаружение антигена вируса КЭ методом ИФА в клеще и/или в крови пациента в срок не ранее чем через 24 ч от момента присасывания клеща; отрицательный результат исследования IgG к вирусу КЭ; отсутствие противопоказаний к применению препаратов Йодантипирин® и ИГ. В результате скрининга были сформированы две, сопоставимые по различным параметрам, группы волонтеров.

В последние годы одним из перспективных направлений для экстренной профилактики и лечения КЭ и гриппа стало применение индукторов ИФН, к которым относится Йодантипирин®

Основная группа, включавшая 73 человека, получила в качестве курса экстренной профилактики Йодантипирин®, а группе сравнения (контроль), состоявшей из 44 человек, был внутримышечно введен ИГ против КЭ (титр 1:160; серии: №210109, 020309 и 070509; производство ЗАО «Микроген», ФГУП НПО «Вирион», г. Томск, Российская Федерация). Дизайн исследования был построен по принципу открытого рандомизированного сравнительного исследования. В целях экстренной профилактики препарат Йодантипирин® назначался по стандартной 9-дневной схеме, предусмотренной инструкцией к его примене-

нию и приведенной выше (курсовая доза 4,5 г). Назначение испытуемым ИГ против КЭ производилось в соответствии с инструкцией (2005 г.) из расчета 0,1 мл/кг массы тела внутримышечно однократно. Клиническое и иммунологическое (методом ИФА определение антигена вируса КЭ, а также IgM и IgG к вирусу КЭ) обследование волонтеров проводилось в процессе 3 визитов – до назначения препаратов (визит 1), а также через 10–14 дней (визит 2) и через 21–28 дней (визит 3) от начала экстренной профилактики. Кроме того, изучение маркеров вируса КЭ в сыворотке крови участников исследования дополнительно проводилось через 3 мес. (визит 4). У 27 волонтеров из основной группы в сроки трех визитов были взяты образцы крови для получения культур моноклеарных клеток. Спонтанные уровни продукции ИФН-альфа, ИФН-гамма и интерлейкинов-2, -4 и -10 (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) в супернатантах полученных культур были определены с помощью твердофазного ИФА в соответствии с инструкциями, предлагаемыми производителем тест-систем.

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ «Statistica 6.0». Достоверность различий качественных признаков в ходе анализа частот проверяли при помощи точного теста Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Для определения существования связи между параметрами вычисляли ранговую корреляцию Спирмена. Кроме того, применялись параметрический критерий Стьюдента для зависимых выборок, непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений, а также критерий Фридмана – непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании I было установлено, что заболеваемость гриппом и ОРВИ в группе людей, принимавших Йодантипирин® по схеме I, составила 9,8%, в то время как в соответствующей контрольной группе – 33,3%, т. е. индекс эффективности составил – 3,4, а показатель защищенности – 70,6%. Прием Йодантипирина по схеме II позволил снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ в 9,2 раза, т. е. индекс эффективности этой схемы был существенно выше – до 9,2, а показатель защищенности – 89,1%. Незначительные побочные эффекты от приема препарата Йодантипирин® наблюдались только у 5 человек, из которых у 2 была головная боль, еще у 2 – боли в животе, а у 1-го – жидкий стул. Контроль динамики изменений биохимических показателей функционального состояния печени позволил заключить, что в использованных дозах Йодантипирин® практически не оказывает токсического действия на гепатобилиарную систему взрослых людей. Показано, что ведущим фактором профилактического действия Йодантипирина является выраженная стимуляция выработки ИФН-альфа и бета. Уже через 4 ч после приема препарата уровень этих противовирусных белков у большинства людей увеличивается в

десяtkи, а через 12 и 24 ч – в сотни раз. При этом происходит значительная стимуляция гуморального и клеточного иммунитета. Повышенная активность ИФН в сыворотке крови людей сохранялась до конца наблюдения. Высокое содержание ИФН (более 500 пкг/мл сыворотки крови) определялось у лиц, принимавших Йодантипирин® по схеме I, только в 25 % случаев, а по схеме II – в 44,4 % случаев. Таким образом, препарат Йодантипирин® является эффективным профилактическим средством при гриппе и ОРВИ.

Постинфекционный астенический синдром среди перенесших лихорадочную форму КЭ наблюдался значительно реже у лиц, получавших в острый период заболевания Йодантипирин®, чем у реконвалесцентов из групп сравнения

В исследовании II было показано, что продолжительность лихорадочного периода у больных, получавших ИГ против КЭ, в среднем составила 3,7 суток. Данный период оказался достоверно короче по времени у пациентов, лечившихся Йодантипирином, – $2,7 \pm 0,3$ суток ($p < 0,05$), причем у половины больных нормализация температуры тела отмечена в первые два дня приема препарата. У больных на фоне совместного применения Йодантипирина и ИГ температура тела нормализовалась лишь на $4,0 \pm 0,5$ день от начала терапии ($p < 0,01$). Существенные различия зарегистрированы и в продолжительности ряда других симптомов КЭ. У пациентов, получавших Йодантипирин®, общеинфекционные проявления заболевания купировались существенно быстрее, чем у пациентов из групп сравнения: головная боль – в 1,4 и 1,9 раза, тошнота – в 1,8 и 2 раза, слабость – в 1,4 и 1,6 раза. Аналогичные результаты получены и при наблюдении ряда других симптомов: боль в глазных яблоках исчезала в среднем в 1,7 раза быстрее у больных из первой группы, чем у пациентов, получавших ИГ, и в 1,5 раза быстрее, чем у пациентов, получавших комбинированную терапию.

Постинфекционный астенический синдром среди перенесших лихорадочную форму КЭ наблюдался значительно реже у лиц, получавших в острый период заболевания Йодантипирин®, чем у реконвалесцентов из групп сравнения. Продолжительность указанного синдрома была также короче у лиц, входивших в первую группу. Кроме того, продолжительность антигенемии вируса КЭ была короче у лиц, леченных Йодантипирином ($p < 0,01$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной терапевтической эффективности препарата Йодантипирин® при лихорадочной форме КЭ.

В исследовании III среди обследованных волонтеров, получавших экстренную профилактику КЭ, отсутствовали случаи манифестных форм заболеваний КЭ. В основной группе у 8 (10,9%) волонтеров на фоне приема Йодантипирина были зарегистрированы следующие побочные явления легкой степени тяжести: тошнота (у 4,1%), боль в эпигастральной области (у 4,1%), головная боль умеренной интенсивности и без четкой локализа-

ции (у 2,7%). В группе, которой назначался Йодантипирин®, в отличие от группы сравнения, получавшей ИГ, большинство волонтеров начали получать курс экстренной профилактики в поздние сроки (через 4 и более суток) после укуса клеща ($p = 0,044$), т. е. в те сроки, когда применение ИГ считается малоэффективным. В сроки 1-го и 2-го визитов отсутствовали различия в распределении участников исследования между обследованными группами по наличию в сыворотке крови специфических IgG к антигену вируса КЭ ($p > 0,05$). Однако уже на 3-й визит распределение волонтеров по этому показателю существенно отличалось в группах, получавших Йодантипирин® и ИГ ($p = 0,0007$). В основной группе у 21,9% обследованных лиц в сыворотке крови были обнаружены поздние антитела к вирусу КЭ. В то же время у всех волонтеров в группе, получавших ИГ, этот показатель был отрицателен. Более того, эта тенденция сохранялась и на 4-й визит после начала курса экстренной профилактики ($p = 0,0015$), что отражает активность гуморального иммунитета в ответ на специфическую антигенную нагрузку в основной группе, в отличие от группы, получавшей ИГ.

В результате изучения уровней спонтанной продукции цитокинов в группе волонтеров, получавших Йодантипирин®, было показано, что в динамике трех визитов статистически значимые различия имеют уровни продукции в супернатантах ИФН-альфа ($p = 0,041$) и ИЛ-10 ($p = 0,003$) между 2-м и 3-м визитом, а также для ИЛ-10 ($p = 0,012$) между 1-м и 2-м визитом. Кроме того, установлено статистически значимое повышение содержания в супернатантах ИФН-гамма ($p = 0,012$) между 1 и 2 визитами на фоне применения Йодантипирина, с дальнейшим динамическим снижением уровня этого показателя до исходных значений к визиту 3 ($p = 0,06$), что соответствовало смешанному Т-хелпер 1/Т-хелпер 2-типу, адекватному варианту иммунного ответа на вирусную инфекцию [12].

Кроме того, Научно-образовательным центром доказательной медицины Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России с 2001 по

2009 г. был проведен метаанализ данных пострегистрационного мониторинга применения Йодантипирина для экстренной профилактики КЭ в Иркутской, Томской, Омской, Вологодской областях и в г. Санкт-Петербурге.

Общий объем выборки составил 230 700 человек, 76 897 из которых принимали Йодантипирин®, 55 687 человек – ИГ, а 98 146 человек по разным причинам не получали профилактику. В группе лиц, получавших Йодантипирин®, заболело КЭ – 93 человека (0,11 %), в группе принимавших ИГ – 382 (0,55 %), а в группе без профилактики – 2 086 человека (1,9 %).

Таким образом, профилактика как ИГ, так и препаратом Йодантипирин® приводит к статистически значимому снижению процента заболевших КЭ. Обобщенные результаты наблюдений указывают на снижение процента заболевших КЭ при применении Йодантипирина, по сравнению с ИГ.

Суммарное отношение шансов, рассчитанное с помощью метода Woolf, составило $OR = 2,2$ (95%, ДИ = 1,39–2,97), что указывает на статистически значимое снижение риска заболевания КЭ при использовании в качестве средства экстренной профилактики КЭ препарата Йодантипирин® в 2,2 раза с доверительной вероятностью 95% [13].

Клинико-экономический анализ показал, что при применении с целью экстренной профилактики клещевого энцефалита препарата Йодантипирин® (ОАО «Фарм-стандарт-Томскхимфарм», Россия, г. Томск) в сравнении с иммуноглобулином человека против клещевого энцефалита («Микроген», Россия) можно добиться как существенной экономии бюджетных средств (3 840 руб. на 1 пациента), так и значительного улучшения клинических исходов (предотвращение развития дополнительно 1 случая КЭ на 100 пациентов, получивших профилактику) [14].

Активное внедрение Йодантипирина в качестве средства профилактики КЭ сможет способствовать как оптимизации расходов бюджета системы здравоохранения на различных уровнях, так и повышению качества медицин-



Йодантипирин® - защита от энцефалита!

Эффективное средство экстренной профилактики клещевого энцефалита, препятствующее развитию вирусной инфекции как на ранних, так и на поздних сроках назначения препарата.

Комплексное противовирусное и иммуностимулирующее действие (индуктор клеточного и гуморального иммунитета).

Эффективность доказана многолетними многоцентровыми клиническими исследованиями.

Безопасен.
Нетоксичен.

Хорошо переносится.

Отпускается без рецепта.



ООО «НТМ» (3822) 42-42-92

йодантипирин.рф

ской профилактики такой социально-значимой патологии, как клещевой энцефалит.

Другие преимущества применения Йодантипирина:

- назначение схемы экстренной профилактики (после укуса клеща) не зависит от получения результатов исследования клеща или крови пострадавшего;
- препарат может быть назначен лицам с поздним обращением (после 3–4 суток) от момента присасывания клеща;
- не требуется особых условий хранения (соблюдения температурного режима);
- не требуется дополнительных накладных расходов и участия медперсонала;
- хорошая переносимость, практически отсутствуют противопоказания;
- возможность применения при наличии противопоказаний к введению специфического иммуноглобулина (отягощенный аллергический анамнез);
- возможность применения лицами, прошедшими вакцинацию (такая комплексная методика только увеличивает шансы защитить пострадавшего от заболевания клещевым энцефалитом).

Кроме того, в отечественной литературе имеются публикации об успешном использовании препарата Йодантипирин® в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Показано, что раннее назначение Йодантипирина способствует росту ИФН-синтезирующей способности лейкоцитов при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС, обеспечивает быструю положительную динамику основных клинических симптомов и показателей, характеризующих функциональную способность почек [7]. Препарат

Йодантипирин® оказывает антиоксидантный эффект при ГЛПС, что проявляется в снижении первичных и вторичных продуктов липопероксидации и в повышении активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Показано, что применение Йодантипирина в терапии больных ГЛПС оказывает нормализующее влияние на показатели клеточного иммунитета [11]. Кроме того, в различных исследованиях изучена клиническая эффективность препарата Йодантипирин® у больных ангенитальным кондиломатозом и генитальным герпесом [8–10].

ВЫВОДЫ

Препарат Йодантипирин® обладает иммуномодулирующими свойствами, является индуктором интерферона и не оказывает депрессивного действия на формирование специфического гуморального иммунитета при различных вирусных инфекциях, включая КЭ. Препарат эффективен для сезонной профилактики гриппа и ОРВИ, а также является высокоэффективным средством экстренной профилактики КЭ, которое препятствует развитию вирусной инфекции не только в ранние, но и в поздние сроки назначения, когда введение ИГ против КЭ неэффективно. Назначение препарата сопровождается нормализацией иммунологических показателей и исчезновением патологических симптомов у больных лихорадочной формой КЭ. Выраженность лечебного и профилактического эффектов Йодантипирина в отношении КЭ сопоставима с активностью специфического ИГ против КЭ. Все выявленные нами побочные симптомы при назначении Йодантипирина были легкой степени тяжести и не требовали отмены препарата или дополнительной медикаментозной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. Йодантипирин – средство для лечения и профилактики клещевого энцефалита. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 1998, 61(1): 51–53.
2. Khudoley VN, Saratikov AS, Yavorskaya VE, Evstropov AN, Lepekhin AV, Portnyagina EV et al. Antiviral Activity of Jodantipyrin – An Anti-Inflammatory Oral Therapeutic with Interferon-Inducing Properties. *An Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medical Chemistry*, 2008, 7: 106–115.
3. Zlobin VI, Ryazantseva NV, Novitsky VV, Lepekhin AV. Tick-borne encephalitis. In: *Progress in encephalitis research*. NY: Nova Science Publishers Inc., 2005.
4. Аитов К.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И. Возможности экстренной профилактики клещевого энцефалита. *Медицинский совет*, 2013, 3: 102–105.
5. Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Сравнительный клинко-экономический анализ йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита. *Качественная клиническая практика*, 2015, 1: 44–52.
6. Пеневская Н.А. Этиотропные препараты для экстренной профилактики клещевого энцефалита: перспективные разработки и проблемы эпидемиологической оценки эффективности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2010, 50(1): 39–45.
7. Шайхуллина Л.Р., Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х., Галиева А.Т. Клиническая эффективность препарата «Йодантипирин» в терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*, 2008, 12: 222–223.
8. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Зуев А.В., Чукаева Л.М., Шперлинг И.А. Особенности применения индукторов интерферона у больных остроконечным кондиломатозом аногенитальной области. *Казанский медицинский журнал*, 2008, 89(6): 812–814.
9. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Чукаева Л.М., Худoley В.Н. Йодантипирин в лечении папилломатозной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*, 2009, 1: 49–53.
10. Шперлинг Н.В., Шаропина А.В. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона и индукторов интерферона при генитальном герпесе. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*, 2009, 24(1–2): 104–107.
11. Хунафина Д.Х., Алехин Е.К., Камиллов Ф.Х., Абдулова Г.Р., Галиева А.Т. Современные аспекты патогенеза и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*, 2007, 2(5): 50–53.
12. Liu XS, Leerberg J, MacDonald K, Leggett GR, Frazer IH. IFN-γ promotes generation of IL-10 secreting CD4+ T that suppress generation of CD8 responses in an antigen-experienced host. *Immunology*, 2009, 183(3): 51–58.
13. Дорошенко А.С., Поморцева Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России. *Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена*, 2013, 1: 38–39.
14. Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Сравнительный клинко-экономический анализ Йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита. *Качественная клиническая практика*, 2015, 1: 44–52.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2016 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2016 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**
«Пресса России» индекс **27871**
«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-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 «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

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/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	Без налога (НДС)			–
	Сумма к оплате			6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
		Руководитель предприятия	 (Косарева Т.В.)	



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА ГЛАЗА

Дегенеративные заболевания роговицы являются актуальной проблемой современной офтальмологии. Основными направлениями в лечении дегенеративных изменений переднего отдела глаза являются противовоспалительная, кератопротективная и слезозаместительная терапия. Препарат Визомитин глазные капли в лечении первичных и вторичных дистрофий роговицы обладает высокой терапевтической эффективностью и безопасностью применения.

Ключевые слова:

Визомитин
глазные капли
дистрофия роговицы

Дегенеративные изменения тканей переднего отдела глаза развиваются вследствие воздействия широкого спектра причин, которые приводят к развитию хронических расстройств трофики тканей глазной поверхности. При этом нарушается не только доставка тканям питательных веществ, но и их усвоение. Нарушение обмена веществ приводит к накоплению продуктов обмена, измененных количественно и качественно и способствующих изменению клеточной структуры.

На развитие дистрофических изменений влияют разнообразные факторы. Дефицит микроэлементов, избыточное воздействие эндо- и экзотоксинов, нарушение тканевого обмена веществ – вот неполный список негативных факторов воздействия, включая экологические, техногенные и питательные моменты.

Отметим, что развитие синдрома сухого глаза негативно сказывается на состоянии глазной поверхности. Нарушение питания зависит как от недостаточного количества слезной жидкости, так и от ее качества. Изменение трофики приводит к апоптозу клеток, а недостаточное омывание глазной поверхности слезной жидкостью увеличивает рост бактериальной флоры, что утяжеляет течение дистрофических изменений переднего отдела глаза [1].

Общеизвестно, что в патогенезе дистрофических заболеваний глаз ключевую роль играет окислительный стресс – повреждение свободными радикалами молекул, клеток, тканей [2]. Ткани глаза наиболее уязвимы для атаки свободными радикалами и активными формами кислорода (АФК). Одними из самых мощных производителей эндогенных АФК в наших клетках являются митохондрии. При повреждении митохондрий активными формами кислорода нарушается функционирование электрон-транспортной цепи, что приводит к еще большему увеличению продукции АФК за счет восстановле-

ния молекулярного кислорода в начальном и среднем звеньях этой цепи. Таким образом, митохондрии вовлечены в своеобразный «порочный круг» окислительного стресса в клетке. Воздействие свободных радикалов и активных форм кислорода приводит к увеличению последних в митохондриях, развитию апоптоза клеток, уменьшению их числа и развитию дистрофических изменений в тканях.

Таким образом, весь спектр негативных факторов, воздействующих на глазную поверхность, приводит к нарушению стабильности слезной пленки, повышению осмолярности слезной жидкости и развитию апоптоза клеток.

В патогенезе дистрофических заболеваний глаз ключевую роль играет окислительный стресс – повреждение свободными радикалами молекул, клеток, тканей

Основными направлениями в терапии дегенеративных изменений переднего отдела глаза являются противовоспалительная, кератопротективная, слезозаместительная и при необходимости противоаллергическая и антибактериальная. В силу механизма действия антиоксидантные препараты могут оказывать терапевтический эффект различной степени действия в первых трех позициях, т. е. как противовоспалительные, кератопротективные и слезозаместительные средства. Антиоксидантные препараты различной направленности действия используются в офтальмологии для лечения заболеваний роговицы, сетчатки, при глаукоме, нарушениях рефракции, после хирургических вмешательств и травм органа зрения. Широко используются врачами-офтальмологами такие препараты, как Тауфон – глазные капли, таблетки; Эмоксипин – глазные капли, инъекции; Мексидол – инъекции, таблетки; Берлитион – таблетки, инъекции; Актовегин – глазной гель, таблетки, инъекции; боярышник, пустырник, эхинаcea пурпурная, родиола розовая – настойки, экстракты. В последнее время обращает на себя

внимание новый митохондриально-адресованный антиоксидант Визомитин. Препарат разработан на основе синтезированного в 2005 г. группой ученых под руководством В.П. Скулачева эффективного митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQ1. С 2011 г. SkQ1 зарегистрирован как фармацевтическая субстанция пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ). Уникальная молекула препарата состоит из двух частей, одна часть действует как антиоксидант, другая транспортирует всю молекулу в митохондрию [7].

Наиболее частой причиной развития дегенеративных изменений тканей конъюнктивы и роговицы является сухой глаз. В патогенезе данного заболевания доминируют два направления: снижение слезопродукции и повышение испаряемости слезной жидкости [3]. Причинами развития этих нарушений являются старение, изменение гормонального фона, хронические блефариты, состояния после рефракционных операций, ношение мягких контактных линз (МКЛ), воспалительные заболевания глаза и др. Комплекс причин приводит к повышению осмолярности слезной жидкости, снижению стабильности слезной пленки, развитию апоптоза. В то же время нарушение слезопродукции может сопровождать и ряд системных патологических процессов. Это и сахарный диабет, системный васкулит, заболевания щитовидной железы, кожные болезни (атопический дерматит, ихтиоз, себорея и др.), инфекционные болезни (СПИД, мононуклеоз, ЦМВ), предшествующие операции на тройничном нерве, состояния после острого нарушения мозгового кровообращения. Общеизвестен факт, что количество пациентов с признаками «сухого глаза» с возрастом увеличивается. Снижение слезопродукции отчасти объясняется процессами старения, сопровождающимися гормональными изменениями, наличием сопутствующей соматической патологии и необходимостью приема лекарственных препаратов и инстилляцией глазных капель. Повышение испаряемости слезной жидкости стимулируется

ется развитием хронических блефаритов, сопровождающихся нарушением конгруэнтности глазной поверхности, необходимостью проведения хирургических вмешательств. Нарушение слезопродукции может быть первичным или вторичным. В основе первичного синдрома «сухого глаза» (ССГ) лежат системные процессы: синдром Сьегрена и ревматоидные состояния; синдром Стивенса – Джонса и Лайелла; системные коллагенозы; аутоиммунные заболевания (розацеа и др.) [4]. Вторичный ССГ развивается на фоне перенесенных или хронических воспалений переднего отдела глаза, при ношении контактных линз, после рефракционной хирургии, при гормональной перестройке в климактерический период, при глаукоме, после других хирургических вмешательств на глазном яблоке и др. [5].

Дистрофические изменения роговицы, как первичные, так и вторичные, встречаются в 6% случаев среди заболеваний переднего отдела глаза, еще 21% развивается на фоне перенесенных травм и ожогов, а в 78% сопровождаются синдромом «сухого глаза» [6]. Нарушение слезопродукции и формирование нестабильной слезной пленки приводят к утяжелению течения дегенеративных изменений конъюнктивы и роговицы и повышают риск развития роговичной слепоты. Хотя первичная и вторичная дистрофии роговицы составляют незначительный процент среди причин роговичной слепоты, эта патология больше всего нуждается как в диспансерном наблюдении, так и в хирургическом лечении с использованием высокотехнологичных методов. По анализу мониторинга данных регионов Российской Федерации, в 2012 г. по поводу первичной и вторичной дистрофии роговицы за помощью к офтальмологам обратились 24 486 пациентов. Высокотехнологические методы исследования были проведены в 16% случаев, госпитализация в стационар составляла 22%, в т. ч. для хирургического лечения – в 13% случаев.

Из всех способов хирургического лечения дистрофических изменений роговицы наибольшее значение



Разработано в МГУ имени М.В. Ломоносова

капли глазные ВИЗОМИТИН®

Первый в мире зарегистрированный препарат адресной доставки в митохондрии, предотвращающий окислительное повреждение клеток глаза. Эффективное кератопротекторное средство, достоверно ускоряет заживление роговицы*





**Новое показание к применению:
возрастная катаракта**

Увеличен срок годности

**Оригинальный российский
лекарственный препарат**

**Не имеет аналогов
в мире**

**Лекарственный препарат адресной
доставки: подавляет окислительный
стресс в месте его возникновения**

* Результаты клинических исследований глазных капель Визомитин® опубликованы в следующих статьях:

Яни и соавт. (2012) Практическая медицина. 4 (59), стр. 134–137
 Максимова и соавт. (2014) Медицинский совет. 17, стр. 16–19
 Brzheskiy et al (2015) Advances in Therapy, 32 (12), pp 1263–1279
 Petrov et al (2016) Advances in Therapy, 33 (1), pp 96–115



www.visomitin.ru
+7 (495) 939-59-45

Реклама

имеет пересадка роговицы, т. к. до настоящего момента пока не существует полноценной замены данной структуры глазного яблока синтетическим или биологическим материалом (имплантом), позволяющей получить высокий функциональный результат по зрению. В РФ в 2012 г. было выполнено 5 455 пересадок роговицы, далее ситуация ухудшилась, количество операций по пересадке роговицы уменьшилось в 2 раза, что связано не с уменьшением потребности населения в данном виде медицинской помощи, а прежде всего с острой нехваткой донорского материала. В данных условиях обращает на себя внимание лечение патологии роговицы с использованием высокотехнологичных методик кросслинкинга роговичного коллагена, фемтосекундных лазеров, с помощью которых проводятся передняя послойная кератопластика, инвертная FemtoDSEK, эндотелиальной кератопластики (DSEK) и микроинвазивной трансплантации десцеметовой мембраны (DMEK).

Учитывая вышесказанное, вопрос о совершенствовании медикаментозной терапии данного заболевания с целью купирования и предупреждения прогрессирования дистрофических изменений является достаточно актуальным. Наряду с комплексной терапией дистрофических изменений роговицы, а также учитывая механизм лечебного действия препарата Визомитин, нами была рассмотрена возможность его использования у данной категории больных.

Результаты использования препарата Визомитин у больных с дистрофическими изменениями роговицы можно проиллюстрировать следующими клиническими случаями.

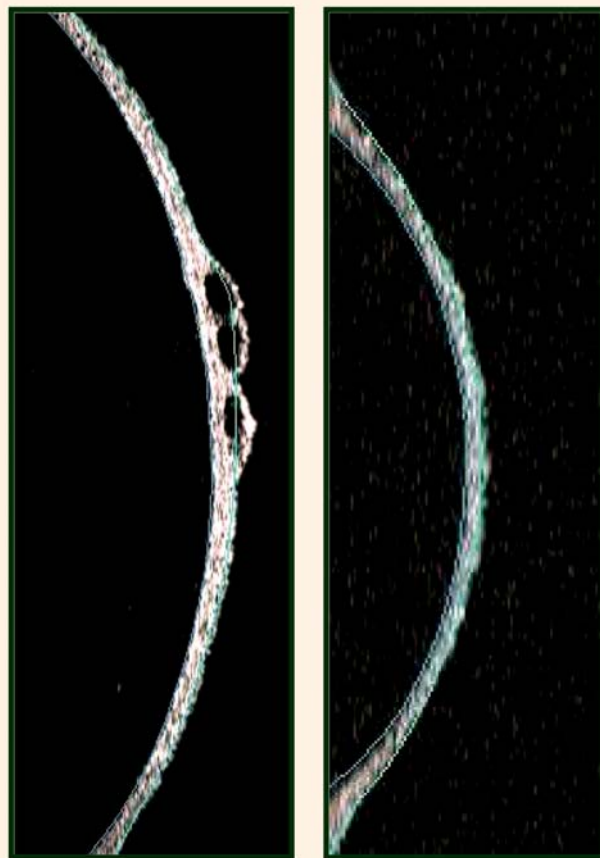
Пример 1. Больная Н., 67 лет. В апреле 2011 г. произведена операция – факосмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы на OS. Сразу после операции появился туман перед глазом, резь, светобоязнь. Длительное время лечилась с применением антибактериальных, противовоспалительных и репаративных препаратов. При обращении был поставлен диагноз: OD – начальная катаракта; OS – вторичная буллезная дистрофия роговицы, артифакция.

Острота зрения при обращении составляла – OD: 0,3 sph – 2,5D = 0,6; OS: 0,1н/к. Объективно: OD – умеренно раздражен, гиперемирован, умеренный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице в центре булла больших разме-

Рисунок 1. Терапевтический эффект глазных капель Визомитин: до лечения и через 3 недели после лечения



Рисунок 2. Терапевтический эффект глазных капель Визомитин по данным визуализации методом оптической когерентной томографии



ров, умеренный отек и перифокальная инфильтрация стромы (рис. 1, 2). OS – спокоен, роговица без особенностей.

В качестве базовой терапии был выбран препарат Визомитин, который назначался в инстилляциях по 2 капли 3 раза в день, а также мазь Вита-ПОС, которую закладывали за веко 2 раза в день.

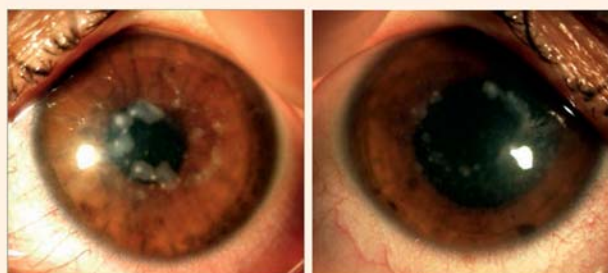
Нормализация состояния конъюнктивы и начало уплощения буллы были зарегистрированы на первой неделе лечения. К концу второй недели булла уплостилась, поверхность роговицы стала более гладкой, легкая инфильтрация стромы полностью резорбировалась. К концу третьей недели лечения конъюнктива век и глазного яблока нормализовалась, сохранялся умеренный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице сформировался стабильный эпителиальный покров, нежное облаковидное помутнение в строме. Острота зрения после лечения: правый глаз – 0,3 sph – 2,5D = 0,7; левый глаз – 0,2 sph – 1,0D = 0,6.

Пример 2. В следующем клиническом случае отмечается положительное действие препарата Визомитин в лечении первичной пятнистой дистрофии роговицы. Больной И. (32 года) с 2006 г. отмечает постепенное снижение остроты зрения, сопровождающееся ощущением инородного тела, рези, светобоязни. Лечился амбулаторно

и в стационаре с применением противовоспалительных, слезозаместительных и репаративных препаратов. После курса лечения отмечался непродолжительный период стабилизации. При обращении: острота зрения OD – 0,1 н/к, OS – 0,9. Объективно: OD – умеренно раздражен, гиперемирован, на роговице в оптической зоне множественные дегенеративные очаги с инфильтрацией и прокрашиванием флуоресцеином. OS – спокоен, на роговице точечная кератопатия в пределах открытой глазной щели.

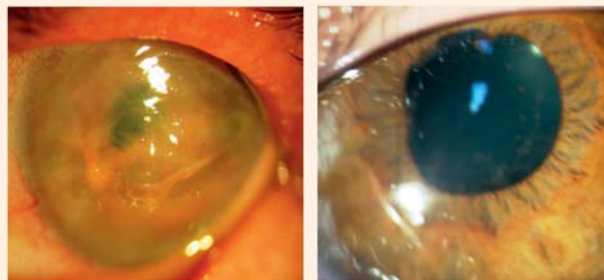
В качестве базовой терапии пациенту также назначался Визомитин в инстилляциях по 2 капли 3 раза в день. К концу третьей недели лечения поверхность роговицы стала гладкой, не окрашивалась флуоресцеином, множественные инфильтраты частично резорбировались (рис. 3). Лечение Визомитином было продолжено еще 4 месяца, в течение которых ухудшения состояния роговицы не отмечалось. Острота зрения через 3 недели лечения OD 0,3 sph – 1,5D = 0,6; OS – 1,0.

Рисунок 3. Динамика состояния роговицы при применении глазных капель Визомитин: до лечения и через 3 недели лечения



Пример 3. Больная О., 67 лет. В марте 2011 г. проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией ЗКЛ на правом глазу. Через три месяца после операции появилась боль, туман перед глазом, резь, светобоязнь. Длительное время лечилась с применением противовирусных, антибактериальных, противовоспалительных и репаративных препаратов. Диагноз при обращении: OD – вторичная буллезная дистрофия роговицы, артифакция. OS – начальная катаракта. При обращении была зарегистрирована следующая острота зрения: OD 0,03 н/к; OS 0,3 sph + 2,0D = 0,7. При биомикроскопии правый глаз раздражен, гиперемирован, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице множественные разнокалиберные буллы, умеренный отек и инфильтрация стромы перифокально. OS – спокоен, роговица без особенностей. Проведено лечение препаратом Визомитин, который назначался в инстилляциях по 2 капли 3 раза в день. Вместе с тем в комплексную терапию были включены инстиллянии препарата искусственной слезы низкой вязкости – Офтолик без консерванта по 2 капли 3 раза в день и мазь ВитА-ПОС, которую закладывали за веко 2 раза в день (рис. 4). Улучшение состояния конъюнктивы и незначительное уплощения булл были зарегистрированы

Рисунок 4. Динамика состояния роговицы при применении глазных капель Визомитин: до лечения и к концу 3-й недели



на первой неделе лечения. К концу второй недели буллы частично уплостились, поверхность роговицы стала более гладкой, инфильтрация стромы почти полностью резорбировалась. К концу третьей недели лечения конъюнктивная век и глазного яблока нормализовалась, сохранялся умеренный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице сформировался стабильный эпителиальный покров с нежными облакоподобными помутнениями. Острота зрения после лечения: правый глаз – 0,1 с Ø 3 мм = 0,4; левый глаз – 0,3 sph + 2,0D = 0,7.

В заключение следует отметить, что SkQ – митохондриальный антиоксидант – представляет собой новый вид лекарственных препаратов для лечения дегенеративных изменений тканей глаза. Созданный на основе SkQ препарат Визомитин хорошо переносится пациентами, не вызывая неприятных ощущений и субъективного дискомфорта, что немаловажно у данной категории больных. Применение препарата Визомитин показало высокую терапевтическую эффективность в лечении первичных и вторичных дегенераций роговицы, следовательно, использование данного препарата является перспективным в лечении дегенеративных и воспалительных заболеваний переднего отдела глаза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Yeh S, Song XI, Farley W et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 124-129.
2. Wakamatsu TH, Dorgu M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq Bras Oftalmol*, 2008, 71: 72-79.
3. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). СПб., 2003. 119.
4. Marshall LL, Roach JM. Treatment of Dry Eye Disease. *Consult Pharm*, 2016, 31(2): 96-106.
5. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В., Вахова Е.С. Синдром сухого глаза как последствие перенесенных офтальмоинфекций. *Актуальные вопросы офтальмологии*. М., 2000. 35-36.
6. Khosrow Jadidi, Yunes Panahi, Ali Ebrahimi et. al. Topical Cyclosporine A for Treatment of Dry Eye Due to Chronic Mustard Gas Injury. *J Ophthalmic Vis Res*, 2014, 9(4): 417-422.
7. Skulachev VP, Antonenko YN, Cherepanov DA, Chernyak BV, Izyumov DS, Khailova LS, Klishin SS, Korshunova GA, Lyamzaev KG, Pletjushkina OY, Roginsky VA, Rokitskaya TI, Severin FF, Severina II, Simonyan RA, Skulachev MV, Sumbatyan NV, Sukhanova EI, Tashlitsky VN, Trendeleva TA, Vysokikh MY, Zvyagilskaya RA. Prevention of cardiolipin oxidation and fatty acid cycling as two antioxidant mechanisms of cationic derivatives of plastoquinone (SkQs). *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(6-7): 878-89.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Проблема НАЖБП в последнее десятилетие привлекает интерес не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов и кардиологов. В настоящее время НАЖБП рассматривается в качестве печеночно-го компонента метаболического синдрома. Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированных с ней заболеваний позволяет адекватно оценить прогноз течения заболевания и назначить соответствующее лечение.

Ключевые слова:

неалкогольная жировая болезнь печени
сахарный диабет 2-го типа
фармакотерапия
метформин

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это жировая инфильтрация печени по данным визуальных тестов или гистологии при отсутствии злоупотребления алкоголем, использования стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений. Проблема НАЖБП в последнее десятилетие привлекает интерес не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов и кардиологов.

По последним данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20–30%, в странах Азии – 15% [1]. НАЖБП в настоящее время рассматривается в качестве печеночного компонента метаболического синдрома (МС), поскольку практически у всех пациентов с метаболическим синдромом имеется жировая дистрофия гепатоцитов, а у половины обнаруживается стеатогепатит [2, 3]. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [4]. Распространенность НАЖБП среди пациентов СД 2-го типа составляет 60–80%, а частота развития НАСГ – 12–40% [5]. Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП у пациента увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 53%, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в 2–2,5 раза. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [6]. Необходимо отметить, что НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа связана с высоким риском ССЗ – основной причины смерти пациентов с СД 2-го типа [6]. Доказано, что среди пациентов с СД 2-го типа частота кардиоваскулярных, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний, а также нефропатии и ретино-

патии значительно выше в случае сопутствующей НАЖБП [4].

Первые упоминания о болезни относятся к 1884 г., когда Frerichs впервые описал изменения печени у больных «сахарной болезнью». В 70-х гг. XX в. обсуждалась возможность трансформации жировой дистрофии печени в цирроз, а термин «неалкогольный стеатогепатит» был впервые использован в 1980 г. J. Ludwig и соавт. для описания гистологической картины печени, типичной для алкогольного гепатита, в группе женщин, страдавших ожирением, сахарным диабетом, но отрицавших употребление алкоголя.

Понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий: жировую дистрофию (стеатоз печени) и жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

По результатам эпидемиологических исследований установлено, что НАЖБП является значимой проблемой здравоохранения во всем мире, с предполагаемой распространенностью 20–40%, при этом вероятность развития НАЖБП существенно увеличивается с повышением индекса массы тела (ИМТ).

В 2007 г. в России было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903, позволившее получить информацию об эпидемиологии заболевания в России [7]. Всего обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст которых составил 47,8 года. НАЖБП диагностировалась с помощью критериев, примененных в итальянском исследовании Dionysos [8]. В результате исследования НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась в 15,0%, от 48 лет – у 37,4% пациентов. Было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше,

чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ.

Таким образом, НАЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и может выступать и в качестве единственного проявления нарушений липидного обмена, и как составляющая МС [9].

Выделяют случаи первичного и вторичного стеатоза печени и неалкогольный стеатогепатит.

Первичная НАЖБП ассоциирована с ожирением и с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Общность патогенеза, тесные ассоциации с другими проявлениями инсулинорезистентности (ИР) позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС.

НАЖБП может развиваться при заболеваниях различной этиологии, не связанных с ожирением или ИР, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В этих случаях НАЖБП принято называть вторичной.

Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов (амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, нестероидные противовоспалительные средства, метотрексат, тетрациклин) и биологически активных добавок, синдрома мальабсорбции.

В настоящее время принята теория двух ступеней (или двух ударов) патогенетического развития НАЖБП.

На первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и звездчатых клетках в результате повышения поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции ЛПОНП и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП, что приводит к формированию стеатоза печени («первый удар»). На втором этапе, на фоне уже существующей жировой дистрофии, происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов и реактивные формы кислорода – оксидативный стресс («второй удар»), что приводит к повреждению клеток печени, формированию стеатогепатита, а в последующем и фиброза печени [7].

Главная клиническая особенность течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) – это малосимптомность. Астения является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Другие симптомы, характерные для хронических заболеваний печени, у большинства пациентов чаще всего отсутствуют. Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют ИМТ > 30 кг/м².

При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена. Характерно наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузы-

ря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи.

Повышение печеночных трансаминаз отмечается только у больных с НАСГ, не больше чем в 4 раза от верхней границы нормы. Характерно преобладание повышения уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) над уровнем аспарагиновой трансаминазы (АСТ).

Маркеры холестаза, такие как щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГПТ), повышены не более чем в 2 раза от верхней границы нормы у 30–60%. Повышение уровня билирубина наблюдается у небольшого числа больных, и никогда не бывает яркой выраженной желтухи. Но у пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Определяются повышенные показатели окислительного стресса (малоновый диальдегид, глутатион).

Для исключения аутоиммунных поражений печени (аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз) проводят исследования специфических антител, таких как антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные антитела.

Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Для уточнения диагноза используются инструментальные методы исследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование позволяет визуализировать очаговый стеатоз. С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между стеатозом печени и НАСГ.

Проведение фиброгастроскопии позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени, позволяющая объективно диагностировать НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания, контролировать эффективность лечения. В соответствии с рекомендациями Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации изучения болезней печени и Американского колледжа гастроэнтерологов (2012) необходимо рассматривать вопрос о проведении пункционной биопсии у пациентов с НАЖБП и высоким риском стеатогепатита и фиброза. Биопсия печени должна проводиться при подозрении на НАЖБП у пациентов в случае, когда другие заболевания печени не могут быть исключены без биопсии печени. Наличие метаболического синдрома может свидетельствовать о высоком риске стеатогепатита и фиброза у пациента, поэтому метаболический синдром может быть критерием отбора пациентов для проведения пункционной биопсии [10]. В тех случаях, когда уровень печеночных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

Необходимо отметить, что, по данным ряда клинических исследований [11], СД является фактором риска развития фиброза (табл.).

К неинвазивным методам оценки фиброза относится шкала фиброза NAFLD Fibrosis Score. Она основана на шести доступных переменных (возраст, индекс массы тела, гипергликемия, тромбоциты, альбумин, АСТ/АЛТ) и рассчитывается по опубликованной формуле:

$$1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + \\ 1,13 \times \text{ИФГ/сахарный диабет (да = 1, нет = 0)} \\ + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ отношение} - 0,013 \times \text{тромбоцитов} \\ (\times 10^9 / \text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}.$$

Интерпретация результатов шкалы фиброза: оценка < -1,455 – низкая вероятность выраженного цирроза (F0-F2); оценка -1,455–0,675 – промежуточное значение; оценка > 0,675 – высокая вероятность выраженного фиброза (F3-F4) [12].

ЛЕЧЕНИЕ

Следует отметить, что стандартизированные терапевтические подходы к ведению пациентов с НАЖБП не

Таблица. Факторы риска развития фиброза

Исследование	Популяция пациентов	Факторы риска
Angulo et al., 1999 [34]	144 пациента с НАСГ	Возраст ≥ 45 лет Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²) СД АСТ/АЛТ > 1
Marceau et al., 1999 [37]	551 пациент отделения бариатрической хирургии	Возраст СД Индекс ОТ/ОБ* ИМТ
Ratziu et al., 2000 [35]	93 пациента с избыточной массой тела и синдромом цитолиза	Возраст ≥ 50 лет ИМТ ≥ 28 кг/м ² ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л АЛТ ≥ 2 норм
Dixon et al., 2001 [36]	105 пациентов отделения бариатрической хирургии	Гипертензия АЛТ > 40 ЕД/л ИР $> 5,0$
Angulo et al., 2007 [38]	733 пациента с НАЖБП	Возраст ИМТ НТГ/СД АСТ/АЛТ Тромбоциты Альбумин
Harrison et al., 2008 [39]	827 пациентов с НАЖБП	ИМТ ≥ 28 кг/м ² АСТ/АЛТ $> 0,8$ СД
Miyaaaki et al., 2008 [40]	182 пациента с НАЖБП	Женский пол Возраст ≥ 60 лет СД Гипертензия

определены. Поскольку НАЖБП часто сочетается с ожирением, СД 2-го типа, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний [13]. Подходы к лечению НАЖБП включают в себя: снижение массы тела, компенсацию СД 2-го типа, контроль гиперлипидемии, воздействие на патогенетические механизмы развития болезни, уменьшение оксидативного стресса и эндотоксин-опосредованного освобождения цитокинов.

Методы коррекции массы направлены на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки, не менее 3–4 раз в неделю по 30–40 мин.

Пациентам рекомендуется диетическое питание (ограничение жиров до 25–30% от общей энергетической ценности пищи), модифицированное с учетом энерготрат организма, пола, возраста пациента, выраженности метаболических нарушений, уровня физической активности, что является фактором, способствующим оптимальному снижению веса и уменьшению выраженности ИР – основного фактора патогенеза НАЖБП.

Фармакотерапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений.

По данным ряда исследований [14], для лечения НАЖБП используются следующие потенциальные препараты:

- Витамин Е.
- Пиоглитазон.
- Метформин.
- Бетаин.
- Пентоксифиллин.
- S-аденозилметионин.
- Силимарин.
- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК).
- Липоевая кислота.
- Омега-3-жирные кислоты.
- Блокаторы рецепторов к АПФ.
- Гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб).

Известно, что ведущую роль в патогенезе НАЖБП играет ИР, что послужило предпосылкой к изучению эффективности применения инсулиновых сенситайзеров при НАЖБП. Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активизацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза триглицеридов из жирных кислот и митохондриального окисления, накоплению жира в печени. Метформин обладает анорексигенным эффектом, механизм которого до конца не изучен. Предполагают, что этот эффект связан с влиянием препарата на метаболизм глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), регулирующего пищевое поведение [15]. У больных с ожирением метформин после нагрузки глюкозой вызывал существенное увеличение концентрации ГПП-1 на 30-й и 60-й мин теста при неизменном базальном уровне пептида. В смешанной плазме и в растворе буфера, содержащем дипептидил-пептидазу-4, метформин ингибировал деградацию ГПП-1. Согласно

результатам экспериментальных исследований на животных моделях, анорексигенный эффект метформина, по-видимому, также связан с центральным действием препарата на уровне гипоталамических нейронов [16]. Модулируя экспрессию анорексигенного нейропептида-гамма, метформин способствует снижению массы тела.

В последнее время особое внимание уделяется возможности применения метформина при НАЖБП, развитие которой также связано с ИР. В исследовании S.Q. Chen было выявлено уменьшение гепатомегалии, стеатоза и нормализация печеночных ферментов на фоне приема метформина [17]. Уменьшение ИР на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ.

Исследования с метформином свидетельствуют о том, что его назначение приводит к снижению выраженности стеатоза, некровоспалительной активности. В исследовании Bugianesi и соавт. (2005) сравнивали эффективность метформина 2 г/сут, витамина Е 800 МЕ/сут и диеты. Во всех 3 группах было отмечено снижение активности АЛТ, однако в группе метформина оно было более выраженным, а лечение метформином сопровождалось уменьшением стеатоза ($p = 0,004$), воспаления ($p = 0,012$) и фиброза ($p = 0,012$).

Метформин – препарат выбора в лечении СД 2-го типа. В 2007 г. метформин был одобрен International Diabetes Federation (IDF) в качестве единственного препарата, применение которого возможно с целью профилактики СД 2-го типа у лиц с избыточной или нормальной массой тела, имеющих признаки ИР.

Метформин принимают внутрь во время или сразу после еды. Дозу следует увеличивать постепенно. Начинают с суточной дозы 500–1 000 или 850 мг. Затем в течение двух недель ее увеличивают с интервалами в несколько дней до 1 700–2 500 мг/сут.

Относительно применения тиазолидионов в лечении НАЖБП, согласно рекомендациям американского консенсуса по лечению НАЖБП (2012 г.), пиоглитазон рекомендован для применения у больных НАСГ и может быть

использован для лечения НАСГ, подтвержденного биопсией. Нет данных по эффективности и безопасности у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП [10].

Учитывая, что большинство пациентов, страдающих НАЖБП, имеют ИМТ > 30 кг/м², рекомендовано назначение медикаментозных методов коррекции массы тела. Фармакологические препараты для лечения ожирения могут назначаться при ИМТ ≥ 30 или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27–29,9 кг/м².

В настоящее время для длительной фармакотерапии ожирения (год и более) разрешен только ингибитор кишечной липазы. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжительностью от 1 года до 4 лет показал, что терапия орлистатом за вычетом эффекта плацебо позволяет добиться дополнительного уменьшения массы тела менее чем на 5 кг [18, 19].

Рекомендовано также применение эссенциальных фосфолипидов, которые показали свою эффективность в терапии НАЖБП в отношении снижения уровня лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП). Важно, что эссенциальные фосфолипиды могут корректировать и повышенный уровень липидов, снижать уровень холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

В качестве антиоксидантов также применяют α -липоевую кислоту, витамин Е, цинктерал, селенит. Альфа-липоевая кислота является метаболическим стимулятором, способствует утилизации углеводов, оказывает противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное действие.

В условиях сочетания атерогенной дислипидемии НАЖБП гипоплипидемическая терапия требует дифференцированного подхода.

Таким образом, понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированных с ней заболеваний позволяет врачу адекватно оценить ее прогноз, выбрать необходимую тактику ведения пациента. Следует отметить, что лечебные мероприятия при НАЖБП следует проводить как можно раньше, на стадии стеатоза.



ЛИТЕРАТУРА

- Bellentani S, Scaglioli F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*, 2010. 28: 155–161.
- Драпкина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Справочник поликлинического врача*, 2009. 10: 64–67.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с.
- Sinha A, Ragan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequence associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33: 695–700.
- Lazo M, Solga S, Horska A et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33: 2156–2163.
- Musso G, Gambino et al R. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes. Rev.*, 2010. 11: 430–445.
- Драпкина О.М., Гацалаева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*, 2010. 2: 72–78.
- Bellentani S, Pozzato G. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in general population: report from the Dyonyos study. *Gut*, 1999. 44, 3: 874–80.
- Chen SH, He F, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of Digestive Diseases*, 2011. 12: 125–130.
- AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2012. 142: 1592–1609.
- Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? *Clin Liver Dis*, 2012. 16(3): 567–85.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007. 45(4): 846–854.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 182 с.
- Rafiq N, Younossi ZM. Clin Liver Dis. *Hepatology*, 2009. 49, 1. 13(2): 249–66.
- Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 2001. 24(3): 489–494.
- Chau-Van C, Gamba M, Salvi R et al. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology*, 2007. 148 (2): 507–511.
- Chen SQ, Liu Q, Sun H, Tang L, Deng JC. Effects of metformin on fatty liver in insulin-resistant rats. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2005. 13 (12): 915–918.
- Avenell A, Broom J, Brown T et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*, 2004. 8: III–IV, 1–182.
- Rucker D, Padwal R, Li S et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis. *British Medical Journal*, 2007. 335: 1194–1199.

ГИПОГЛИКЕМИЯ

КАК ФАКТОР ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Гипогликемия является частым и нередко неизбежным побочным эффектом сахароснижающей терапии. При попытке добиться лучшего гликемического контроля следует помнить о возможных последствиях гипогликемического синдрома для пациента: риске несчастных случаев, развитии когнитивного дефицита, жизнеугрожающих аритмий, инфаркте миокарда, психологической травме, утрате контроля над своими действиями, коме и даже смерти.

Ключевые слова:

гипогликемия
острые осложнения
сахарный диабет

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, встречающееся у каждого 11 взрослого, по данным Всемирной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) на 2015 г. [20]. Согласно прогнозу его распространенность увеличится в полтора раза к 2040 г. Каждые 6 сек осложнения СД становятся причиной летального исхода, что составляет 12,3% всех смертей в год. Следует отметить, что в России 30–40% из них происходит в возрасте моложе 60 лет [20]. Основная доля причин смертельных исходов приходится на сердечно-сосудистые заболевания как результат диабетической макроангиопатии [10], а наибольшее количество научных публикаций посвящено лечению и профилактике поздних осложнений СД. Благодаря реализации Федеральной целевой подпрограммы «Сахарный диабет» в России в последние годы произошло снижение распространенности как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений [1]. Однако ведущей причиной летальных исходов среди детей и подростков с диабетом в мире по-прежнему являются кетоацидотические и гипогликемические состояния [17], они же ассоциированы с фатальными кардиоваскулярными событиями у людей с диабетом в старшей возрастной группе [16] и являются основной причиной экстренной госпитализации [19].

Гипогликемия является наиболее частым побочным эффектом сахароснижающей терапии, в среднем возникает с частотой 2 раза в неделю у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, и 1 раз в несколько недель или месяцев у тех, кто получает таблетированные сахароснижающие препараты. За жизнь люди с диабетом переносят тысячи эпизодов гипогликемии, и по крайней мере в одном из этих случаев возникает потеря сознания и требуется посторонняя помощь. Посчитано, что 2–4% смертельных исходов при СД имеет связь с гипогликемией [7]. Таким образом, несмотря на внедрение новых лекар-

ственных средств и способов непрерывного мониторингирования гликемии, гипогликемия остается реальной угрозой в повседневной практике.

ПРИЧИНЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Основной причиной гипогликемии является избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа) [5].

Провоцирующие факторы разделяются на [8]:

1) непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией:

- передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов: ошибка больного (ошибка в наборе дозы, слишком высокие дозы, отсутствие самоконтроля и обучения), неисправность инсулиновой шприц-ручки или глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);

- изменение фармакокинетики инсулина или пероральных препаратов: смена препарата, почечная и печеночная недостаточность, высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций (внутримышечное введение, неправильная ротация мест инъекций, массаж места инъекции), лекарственные взаимодействия препаратов (в т. ч. применение бета-блокаторов и препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента);

2) связанные с питанием:

- пропуск приема пищи или недостаточное количество углеводов;

- прием алкоголя;

- ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов);

- замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии);

- рвота, синдром мальабсорбции;

3) повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период;

4) беременность (первый триместр) и кормление грудью.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Гипогликемия – клинический синдром, проявляющийся активацией симпатической нервной системы в сочетании с нарушениями центральной нервной системы. В течение многих лет клинический синдром гипогликемии документируется триадой Whipple, предложенной в 1938 г.: симптомы, низкий уровень глюкозы плазмы и исчезновение симптомов после нормализации уровня глюкозы [5]. Клинические проявления гипогликемического синдрома в отдельных случаях трудно диагностировать, т. к. они отличаются полиморфизмом и неспецифичностью, поскольку снижение гликемии может сопровождаться не только реакцией центральной нервной системы, но и автономной нервной и эндокринной систем. Клинические признаки гипогликемии подразделяют на две группы [5]. Автономные симптомы обусловлены активацией автономной нервной системы и возникают при быстром снижении гликемии: слабость, тремор, потливость, мидриаз, тахикардия, раздражительность, тревожность, чувство голода, тошнота, рвота, парестезии. Часть из них адренергические, часть – холинэргические. Нейрогликопенические симптомы обусловлены недостаточным снабжением глюкозы центральной нервной системы: заторможенность, спутанность сознания, оглушенность, ощущение тепла, головная боль, снижение остроты зрения, судороги, амнезия, кома. Секретция контринсулярных гормонов (в первую очередь, глюкагона и адреналина) и активация автономной нервной системы начинается при снижении гликемии до 3,9 ммоль/л. Если нормогликемия не восстанавливается, то при уровне глюкозы плазмы около 3,3 ммоль/л возникают симптомы, обусловленные выбросом катехоламинов и ацетилхолина. Нейрогликопенические симптомы обычно появляются при концентрации глюкозы около 2,8 ммоль/л. Наиболее опасны нераспознаваемые гипогликемии в рамках развития автономной нейропатии на фоне большой длительности СД или изменение порога чувствительности гипогликемических симптомов в связи с частыми гипогликемическими состояниями. В таком случае больной теряет сознание, не ощущая предвестников гипогликемии. Исследования показывают, что при соблюдении строго гликемического контроля с показателями, исключающими патологическое снижение глюкозы крови, гликемический порог возникновения симптомов может восстановиться в течение нескольких месяцев [28]. Однако в случае дефекта секреции контринсулярных гормонов и работы автономной нервной системы при повреждении мелких волокон симпатической и парасимпатической нервной системы процесс необратим [13]. Синдром нераспознавания гипогликемий в последнее десятилетие подтверждается системой непрерывного мониторингирования гликемии, при которой длительность гипогликемии более 90 мин свидетельствует об отсутствии чувствительности к гипогликемии с 88%-ной специфичностью и 75%-ной чувствительностью [14]. Нарушение чувствительности к гипогликемиям встречается у 20–25% лиц с СД 1-го типа, у 10 % пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии, а приблизительно в 7%

диагностируется полное отсутствие чувствительности к гипогликемиям [25].

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

С эпизодами гипогликемии тесно связано развитие различных осложнений. Гипогликемия может приводить к травмам, несчастным случаям или даже к смерти. Дети и подростки наиболее подвержены возникновению тяжелых гипогликемических состояний, в том числе в ночное время суток. По данным различных авторов, процент летальных исходов среди детей и подростков в результате гипогликемии в течение последнего десятилетия достигал 10% [12]. Продолжающееся созревание центральной нервной системы ставит детей в группу риска формирования когнитивного дефицита даже после непродолжительных гипогликемических эпизодов. Исследования показывают, что у детей, которые подверглись этому явлению в возрасте до 5 лет, когнитивная функция и церебральные структуры затронуты в большей степени, чем у тех, кто был подвержен гипогликемии в более позднем возрасте [26]. Тяжелые гипогликемии приводят к снижению вербальной функции и уровня коэффициента интеллекта, проблемам с запоминанием и обучением. Недавно полученные данные исследований с участием взрослых с СД 2-го типа также свидетельствуют, что формирование когнитивного дефицита зависит не от средних значений гликемии, а от ее вариабельности [22], точнее, согласно заключению других авторов, от количества эпизодов тяжелой гипогликемии [11]. Возникает порочный круг: повторяющиеся гипогликемические состояния приводят к деменции, что, в свою очередь, негативно отражается на комплаентности пациентов и способности к обучению, а снижение качества обучения и памяти пациентов приводит к увеличению частоты гипогликемических эпизодов.

В случае нарушения автономной регуляции, связанного с частыми эпизодами гипогликемии, снижается пороговый уровень глюкозы крови, запускающий контринсулярный ответ, необходимый для восстановления нормогликемии, и на фоне отсутствия клинических симптомов гипогликемии возникают повторяющиеся многократно эпизоды. Подобные длительные гипогликемические состояния обладают проаритмогенным действием. Клинические исследования показали, что эпизоды гипогликемии сопровождаются нарушением процесса реполяризации, проявляющегося изменением длительности желудочковой реполяризации, т. е. удлинением интервала QT, у детей и подростков с СД 1-го типа, что может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий [3].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют также о связи гипогликемии с нарушениями ритма у взрослых людей с СД 1-го типа. В исследовании EURODIAB IDDM под наблюдением находилось 3 250 человек из 16 стран Европы. Удлинение интервала QT встречалось у 16% из всех обследованных [27]. Причем при наличии сильной корреляционной связи величины интервала QT с уровнем гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л и $\geq 13,9$ ммоль/л, по данным российского исследования зависимости величины интервала

QT с показателями артериального давления, липидного спектра, электролитов крови и степенью компенсации углеводного обмена в предшествующие три месяца не обнаружено [2].

Другой аритмогенный механизм при гипогликемии реализуется посредством активации симпатической и кон- тринсультарной системы в ответ на снижение глюкозы крови. При этом происходит повышение потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикция и ухудшение реологических свойств крови, что на фоне имеющихся у больных СД сосудистых осложнений может привести к ухудшению кровоснабжения миокарда и, как следствие, развитию электрической негетогенности в нем или инфаркта миокарда [4]. Среди значимых аритмий наиболее часто регистрировались полиморфная желудочковая тахикардия на фоне удлинения интервала QT и фибрилляция предсердий, при длительном мониторингировании ЭКГ встречались также эпизоды брадикардии до 40 ударов в минуту, наджелудочковые эктопические ритмы и изменения зубца Р [4]. Между тем вариабельность сердечного ритма является мощным предиктором внезапной сердечной смерти как у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, так и в общей популяции [23]. На оценке показателей вариабельности сердечного ритма основывается диагностика автономной нейрпатии и определяются показания для проведения непрерывного мониторингирования гликемии с целью исключения синдрома нераспознавания гипогликемии [7].

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Актуальность проблемы гипогликемий в диабетологической практике не исчерпывается лишь клинической значимостью. Эффективность лечения и исходы СД как хронического заболевания во многом определяются адекватной психологической установкой пациентов на длительное лечение и оценку своего состояния. При этом гипогликемии, являясь специфичным для СД состоянием, могут выступать в роли мощного психотравмирующего фактора и приводить к формированию психогенных реакций (нозогений) [5]. По данным исследования, проведенного в Эндокринологическом научном центре, такие реакции выявляются у 8,4% пациентов с СД 1- и СД 2-го типа и ассоциируются с количеством гипогликемий в анамнезе. Так, средний показатель числа легких гипогликемических эпизодов за предшествовавший обследованию месяц у пациентов с этим типом нозогенных состояний соответствовал $9,4 \pm 5,6$. Преобладающими психотравмирующими факторами в этот период были тяжесть симптомов и неконтролируемость состояния.

Клиническая картина реакций проявляется в виде панических атак разной степени выраженности. Некоторые авторы выделяют ранние и отдаленные психологические последствия гипогликемии [6]. К ранним относятся: тревога, транзиторная когнитивная дисфункция, деперсонализация, апатия, чувство вины, фрустрация, стеснение, ощущение зависимости от окружающих, несчастные случаи. Отдаленные включают: стресс, поведение, характеризующееся попыткой избежать гипогли-

кемии, навязчивый самоконтроль уровня глюкозы крови, конфликтные отношения с окружающими, проблемы на работе/в школе, чувство вины, фрустрация, социальная изоляция, органическая когнитивная дисфункция. В тяжелых случаях, наряду с соматовегетативными симптомами, больные испытывают страх смерти (витальная тревога), потери сознания, утраты контроля над своими действиями, неадекватного поведения [5].

Опасения, связанные с гипогликемиями и их последствиями, в значительной степени ухудшают качество жизни пациентов. Страх гипогликемий имеет различную степень выраженности и прямо пропорционален частоте развития тяжелых эпизодов в анамнезе. Страх гипогликемий характерен не только для людей с СД, но и для их родственников. Так, показано, что частота развития гипогликемических состояний у детей с СД1 коррелирует с выраженностью психоэмоционального дистресса у их родителей [18]. Опасения, ассоциирующиеся с гипогликемическими состояниями, могут сопровождаться дезадаптивным поведением. Пациенты с СД1 и нарушенным распознаванием симптомов гипогликемий отличаются менее адаптивным поведением в отношении профилактики их развития и купирования, что может выражаться в неоправданно частом самоконтроле гликемии, неадекватной коррекции терапии, дополнительных приемах пищи [5].

ПРОФИЛАКТИКА ГИПОГЛИКЕМИИ

Частота гипогликемических состояний зависит не столько от механизма действия используемого препарата, сколько от уровня ориентации больного в своем заболевании, частоты самоконтроля, применения мер профилактики чрезмерного снижения гликемии и соблюдения правил купирования гипогликемических эпизодов [15]. Даже сведения о более высокой частоте гипогликемий среди женщин с диабетом по некоторым данным обусловлены различиями в отношении и контроле за своим заболеванием среди мужчин и женщин. Во всем мире разработаны и внедрены уже доказавшие свою экономическую целесообразность и клиническую необходимость обучающие программы как для медицинского персонала, так и для больных СД и их семей [21]. Исследования свидетельствуют, что даже в старшей возрастной группе обучение самоконтролю способствует улучшению показателей гликемии, снижению риска развития острых и поздних осложнений СД, количества ежегодных госпитализаций и летальных исходов, затрат здравоохранения и в целом повышает качество жизни пациентов [21].

Краеугольным камнем в обучении по-прежнему является регулярный самоконтроль гликемии – наиболее простая и в то же время трудновыполнимая большинством пациентов рекомендация. Именно с низкой частотой самоконтроля гликемии связывают сохраняющийся, несмотря на предпринимаемые усилия, высокий процент экстренных госпитализаций по поводу острых осложнений СД среди детей и подростков во всем мире [1, 24].

Наиболее частыми причинами несоблюдения рекомендаций врача по частоте самоконтроля гликемии явля-

ются низкий социально-экономический статус, страх и стыд перед окружающими и отрицание болезни. В этой связи необходимо обучение самоохранительному поведению, обеспечение удобными, доступными и надежными средствами самоконтроля. Современные глюкометры должны обладать высокой точностью и воспроизводимостью (степень близости друг к другу результатов измерений) измерений, особенно при низких значениях гликемии; характеризоваться капиллярным принципом набора крови тест-полоской и требовать маленький объем капли крови для минимизации болевых ощущений при проколе кожи и дрожании рук; отличаться высокой скоростью измерений и простотой в обращении (без необходимости кодирования); иметь яркий дисплей с крупными цифрами. Интересно, что с внедрением в практику высоких технологий точность прибора может быть увеличена благодаря инновационной методике, позволяющей получать среднее значение гликемии в результате многократного анализа аппаратом одного и того же образца крови. Молодым людям, ведущим активный образ жизни, и детям следует рекомендовать использование глюкометров, заменяющих дневник самоконтроля, т. е. позволяющих не только автоматически записывать результаты измерений, но и осуществлять статистическую оценку показателей, фиксируя связь с приемами пищи и частоту эпизодов гипер- и гипогликемии.

При наличии автономной нейропатии, подозрении на нераспознаваемые гипогликемические состояния, а также пациентам с СД, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, целесообразно проводить непрерывное мониторирование гликемии, что, безусловно, не исключает контроль гликемии по глюкометру, который необходим для калибровки системы. При этом важно точное время измерения гликемии, зафиксированное прибором, и соответствие показателей лабораторным значениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в своем стремлении добиться лучшего гликемического контроля, необходимо помнить о возможных последствиях гипогликемии и уделять особое внимание обучению пациентов мерам профилактики и купирования гипогликемических эпизодов. Несмотря на огромное количество изданной на данную тему литературы, как для врачей, так и для пациентов с СД, во всем мире люди всех возрастов продолжают умирать от причин, связанных с гипогликемией. Ведь среди 200 больных с СД в исследовании распространенности фобий низкого уровня глюкозы крови ни у одного не оказалось при себе средств купирования гипогликемии [9]. Это свидетельствует о том, что проблема гипогликемического синдрома еще долго будет оставаться актуальной.



ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Кураева Т.А., Сухарева О.Ю. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной Целевой Программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». *Сахарный диабет*, 2013; 25.
- Гарипова А.Ф., Вагапова Г.Р., Сайфутдинов Р.Г. Интервал QT как предиктор внезапной сердечной смерти у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Практическая медицина*, 2014, 6(82): 109-113.
- Лаптев Д.Н., Рябыхина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторировании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2013, 4: 66-71.
- Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет*, 2012, 1: 25-30.
- Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете. *Сахарный диабет*, 2010, 3: 46-50.
- Петракева Е.М., Дуничева М.Н., Залевская А.Г. Страх гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2014, 2: 66-75.
- Светлова О.В., Гурьева И.В., Пузин С.Н., Василенко О.Ю., Орлова Е.В. Взаимосвязь между автономной нейропатией и бессимптомными гипогликемиями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2008, 4: 76-79.
- Старостина Е.Г. Гипогликемия и гипогликемическая кома. В руководстве для врачей «Сахарный диабет» И.И. Дедов, М.В. Шестакова. М.: Универсум Паблишинг, 2003: 203-208.
- Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н. Фобии гипогликемий и их клиническое значение: исследование по типу «случай-контроль». *Сахарный диабет*, 2013, 3: 46-51.
- Терехова А.Л., Зилов А.В., Верткин А.Л., Мельниченко Г.А. Основные причины смерти и сопутствующая патология смерти у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий. *Сахарный диабет*, 2011, 4: 61-64.
- Abbatecola AM, Bo M, Barbagallo M, Incalzi RA, Pilotto A, Bellelli G, Maggi S, Paolisso G. Severe hypoglycemia is associated with antidiabetic oral treatment compared with insulin analogs in nursing home patients with type 2 diabetes and dementia: results from the DIMORA study. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16(4): 349 e7-12.
- Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *American Journal of Medicine*, 2011, 124(11): 993-996.
- Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1902-1912.
- Dan Streja, MD, FRCPC, FACP. Can continuous glucose monitoring provide objective documentation of hypoglycemia unawareness? *Endocr Practice*, 2005, 11(2): 83-90.
- Garcia-Talavera Espin NV, Lopez-Ruiz A., Nunez Sanchez MA, Meoro Aviles A., Sanchez Canizares C., Romero Lopez-Reinoso H., Lopez Olivar MD, Lapaz Jorge MA, Guirao Sastre JM, San Eustaquio Tudanca F., Soriano Palao J. How to reduce avoidable admissions due to acute diabetes complications? Interrelation between primary and specialized attention in a diabetes unit. *Nutr Hosp*, 2012, 27(6): 2079-2088.
- Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*, 2013, 347: f4533.
- Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *BMJ*, 2011, 343: d5364.
- Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Sovik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a populationbased study. *Diab. Med*, 2010, 27(1): 72-78.
- Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med*, 2012, 29: 855-862.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 2015.
- Jahromi MK, Ramezanli S, Taheri L. Effectiveness of diabetes self-management education on quality of life in diabetic elderly females. *Global Journal of Health Science*, 2015, 7(1): 10-15.
- Kim C, Sohn JH, Jang MU, Kim SH, Choi MG, Ryu OH, Lee S, Choi HC. Association between Visit-to-Visit Glucose Variability and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS one*, 2015, 10(7): e0132118.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*, 2003, 107(4): 565-570.
- Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLOS one*, 2013; 8(5): e63675.
- Martin-Timon I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World Journal of Diabetes*, 2015, 6(7): 912-926.
- Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, White NH, Hershey T. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 2008, 9(2): 87-95.
- Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, Op De Beeck L, Matthys D, Van Overmeire B, Du Caju MV, Rooman RP. QTC interval prolongation and QTC dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2002, 141(1): 59-63.
- Zalzali M, Houdelet-Guerinot V, Socquard E, Thierry A, Delemer B, Lukas-Croisier C. Continuous glucose monitoring and hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes: a pilot study. *Minerva Endocrinol*, 2015, Jul 10 Epub ahead of print

Л.А. РУЯТКИНА, д.м.н., профессор, Д.С. РУЯТКИН, к.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет, А.К. ОВСЯННИКОВА, к.м.н., Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск

ПРОБЛЕМЫ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Больные сахарным диабетом (СД) относятся к категории «уязвимых пациентов», у которых острый коронарный синдром (ОКС) встречается в 2–3 раза чаще и имеет более пессимистический прогноз по сравнению с нормогликемическими пациентами. Гипергликемия при поступлении больного в палату интенсивной терапии ухудшает отдаленный прогноз ОКС не только у больных СД, но также при транзиторной гипергликемии у пациентов без диабета в анамнезе. Однако гипергликемия часто не находится в фокусе медицинской помощи таким пациентам. Особой проблемой является определение целевых уровней гликемии и сроков их достижения, а также выбор предпочтительных групп сахароснижающих препаратов. На основе рандомизированных клинических исследований (РКИ) рассматривается влияние интенсивной инсулинотерапии и сахароснижающих препаратов неинсулиновой группы в плане кардиобезопасности и возможной кардиопротективности. Эта проблема тесно связана с механизмом их влияния на параметры гликемии: тощаковую и постпрандиальную, вариабельность, а также риск гипогликемий. Препараты инкретиновой группы в связи с их глюкозозависимым влиянием на секрецию инсулина и глюкагона, корректирующим вариабельность гликемии, привлекают особое внимание. Среди закончившихся РКИ с оценкой применения инкретинов после ОКС по конечным сердечно-сосудистым точкам ликсесинатид и алоглиптин показали кардиобезопасность. Однако вследствие терапии алоглиптином улучшился прогноз у женщин (ОР = 0,60), пациентов с СКФ > 60 мл/мин (ОР = 0,67) и пациентов с длительностью СД 2-го типа < 5 лет (ОР = 0,61). Обсуждается значимость полученных результатов.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
сахароснижающие препараты
острый коронарный синдром
вариабельность гликемии
инкретиновые препараты
глиптины

Растущая заболеваемость сахарным диабетом (СД) по всему миру привела к тому, что на 2015 г., по данным IDF (Международная федерация диабета), у 415 млн человек было выявлено это заболевание, среди которых 95% – СД 2-го типа (СД2). Еще у примерно 318 млн определяются предшествующие ему состояния, такие как гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гестационный диабет и эугликемическая инсулинорезистентность.

Больные СД часто имеют множественное диффузное поражение коронарных артерий, сниженный вазодилатационный резерв, пониженную фибринолитическую активность, повышенную агрегационную способность тромбоцитов, автономную дисфункцию и диабетическую кардиомиопатию, что составляет суть концепции «уязви-

мого пациента» [1]. Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД, ведет к повышенному риску развития у них острого коронарного синдрома (ОКС).

ОКС – острое клиническое состояние, характеризующееся развитием ишемии миокарда, сопровождающееся симптомокомплексом клинических, биохимических и электрокардиографических изменений, имеющее в своей основе морфологические нарушения проходимости коронарных артерий и реализующееся в нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST или без подъема ST [2–4].

ОКС у больных СД встречается в 2–3 раза чаще в отличие от лиц без НТГ [5] и имеет более пессимистический прогноз по сравнению с нормогликемическими пациентами. Показано, что летальность при ОКС у больных СД2 выше в 3 раза, а исход ОКС в ОИМ с подъемом ST достоверно чаще, чем при нормальном углеводном обмене [6]. По другим данным, летальность при ОИМ у больных СД2 была в 2 раза выше [7], а исход ОКС в ОИМ с зубцом Q отмечается на 10–15% чаще, чем у больных с нормогликемией [2]. В 2 раза чаще ОИМ осложняется отеком легких и формированием острой аневризмы левого желудочка [8–9], развивается хроническая сер-

дечная недостаточность (ХСН) высокого функционального класса [8].

Гипергликемия при ОКС нередко имеет место и у больных без известного СД в анамнезе. Это могут быть как впервые возникшие нарушения углеводного обмена (НУО) [10–11], так и стрессовая транзиторная гипергликемия. Нередко диагноз СД ставится впервые только при обследовании по поводу ОИМ в палате интенсивной терапии кардиологической клиники.

Результаты исследования «The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, EHS» показали наличие в анамнезе СД 1- или 2-го типа у 31% больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Среди больных ОИМ, не имевших ранее диагностированных НУО, диагноз СД впервые был установлен у 22%, еще у 36% выявлена НТГ [12]. Данные других исследований (GAMI и CHS) сравнимы с EHS, отражая нормогликемию лишь у 31–45% больных с ОИМ, пре-диабет у 35–37% и СД до 35% обследованных [13–14].

Оценка впервые выявленных НУО на фоне ОКС является непростой задачей. Скрининг на потенциальный СД2 среди людей с сердечно-сосудистыми событиями (ССС) начинают [(совместные рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейской ассоциации по изучению СД (European Association for the Study of Diabetes, EASD)] с определения гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы натощак (ГПН); дополнительно проводится оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), если HbA1c и ГПН неубедительны (доказательность: класс I, уровень A) [15].

Установлена связь между уровнем ГПН при поступлении больного в палату интенсивной терапии с прогнозом ОКС: с риском раннего развития левожелудочковой недостаточности и смертностью от ОИМ вне зависимости от наличия ранее диагностированного СД. Так, у пациентов с уровнем гликемии менее 5,8 ммоль/л риск левожелудочковой недостаточности составляет 6,4%, а для гипергликемии >10 ммоль/л – 25,2%; для кардиальной смерти эти проценты 0,7 и 6,1% [16]. В исследовании CARDINAL гипергликемия оказалась предиктором плохого отдаленного прогноза через 30 и 180 дней после ОИМ у пациентов без СД в анамнезе, а также при небольшой продолжительности СД [17]. При этом подчеркивается, что гипергликемия часто не находится в фокусе медицинской помощи таким пациентам.

Особой проблемой является определение целевых уровней гликемии и сроков их достижения, а также выбор предпочтительных групп антигипергликемических препаратов. При этом у последних, кроме основного действия на коррекцию гипергликемии, по требованию FDA крайне важно оценить сердечно-сосудистую безопасность [18].

Центральным вопросом является инсулинотерапия, ее обоснованность и сравнительная эффективность с пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) при ОКС. Впервые влияние интенсивной инсулинотерапии на прогноз у больных ОИМ на фоне СД изучалось в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ)

DIGAMI 1; средний период наблюдения больных составил 3,4 года [19]. Инсулин-глюкозная смесь (ИГС) вводилась в течение первых 24 часов ОИМ, далее пациентов переводили на подкожные инъекции инсулина 4 раза в день минимально в течение трех месяцев. В группе традиционной терапии ИГС не вводилась, в последующий период инсулин назначался по усмотрению врача. Был сделан вывод, что инфузия ИГС в сочетании с последующим интенсивным применением подкожных инъекций инсулина при ОИМ у больных СД2 улучшает их выживаемость в течение первого года после острого очагового поражения миокарда.

Однако при детальном анализе результатов DIGAMI 1 оказалось, что у ряда пациентов впервые выявленная гипергликемия при ОКС имела место при нормальном уровне HbA1c, что заставило сомневаться в наличии СД2. Вероятно, это были больные с транзиторной гипергликемией на фоне обширного ОИМ с выраженными нарушениями периферической гемодинамики. То есть интерпретация результатов трайлов по сахароснижающей терапии (ССТ) тесно связана с точной оценкой НУО.

Дизайн DIGAMI-2 (включались пациенты с СД2 в анамнезе и впервые диагностированным СД при уровнях ГПН ≥ 11 ммоль/л) был направлен на уточнение роли инсулинотерапии в прогнозе ОИМ [20]. Сравнивались три стратегии ССТ: в группах 1 и 2 в течение 24 ч проводили инфузию ИГС с удержанием ГПН до 7–10 ммоль/л. Далее в группе 1 в течение 3 месяцев проводилась базис-болюсная инсулинотерапия (целевые уровни гликемии 5–7 ммоль/л – натощак и после еды не >10 ммоль/л). В группе 2 после прекращения введения ИГС лечащий врач определял тактику контроля по своему усмотрению без специальных целевых уровней гликемии. В группе 3 подобный принцип применялся с момента поступления больного в клинику. В результате в группе 3 внутривенная инсулинотерапия в остром периоде инфаркта миокарда была проведена у 14% больных, а в группах 1 и 2 – в 94% случаев в каждой. При выписке 84, 45 и 39% больных, соответственно, лечили инсулином, со средними дозами 36, 46 и 57 единиц/день.

Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД, ведет к повышенному риску развития у них острого коронарного синдрома

Поскольку в сравниваемых группах больных показатели клинического состояния, углеводного обмена и сердечно-сосудистая терапия были практически идентичными, различия кардиологического прогноза могли быть обусловлены только различной тактикой ССТ в остром периоде ИМ. В итоге DIGAMI-2 не подтвердило, что начатое в этом периоде длительное интенсивное лечение инсулином улучшает выживаемость больных СД2 по сравнению с традиционным общепринятым лечением (препараты сульфамочевины (СМ): глибенкламид в меньшей степени в сравнении с «альтернативной СМ» и/или

метформин) при достижении аналогичных уровней ГПН. Также DIGAMI-2 не показало снижение числа повторных инфарктов и нарушений мозгового кровообращения после интенсивной инсулинотерапии.

Однако в DIGAMI-2 доказано, что уровень ГПН в остром периоде ИМ является значимым и независимым предиктором отсроченной смертности у больных СД. Более того, при хорошем контроле показателей углеводного обмена прогноз ОИМ у больных СД2 может быть улучшен до уровня прогноза больных без НТГ. Эти факты обосновали принципиальность тщательного контроля глюкозы крови при лечении ОИМ. При этом остается открытым вопрос о целевых уровнях гликемии.

Исследование NICE-SUGAR показало повышение смертности на интенсивной ССТ у критически больных пациентов; при целевых уровнях ГПН около 180 мг/дл (9,90 ммоль/л) смертность была ниже в сравнении с достигнутыми уровнями глюкозы 81–108 мг/дл (4,46–5,94 ммоль/л) [7]. В то же время существует мнение о наличии U-образной зависимости между смертностью при инфаркте миокарда и уровнями гликемии [2]. Однако в последнем случае анализировался широкий спектр гликемии: не только СД2, но и стрессовая гипергликемия и ятрогенная гипогликемия.

Точные целевые уровни гликемии при ОКС остаются предметом дискуссий. Исследования HI-5, CREATE-ECLA и GLUCONTROL в попытке определить эффективные и безопасные целевые уровни гликемии при ОКС оставили этот вопрос открытым, уточнив высокий риск гипогликемий при целевом диапазоне 4,4–6,1 ммоль/л и указав на относительно безопасный в этом плане интервал 7,8–10,0 ммоль/л [21].

АНА (American Heart Association) рекомендует считать целевыми уровнями гликемию от 5,0–7,8 ммоль/л при условии, что достижение таковых значений не чревато развитием гипогликемии (уровень доказательности C) [22]. ADA (American Diabetic Association) предлагает в качестве целевого диапазон гликемии 7,8–10 ммоль/л с уровнем доказательности (A) [23]. ESC и EASD в совместных рекомендациях по ведению диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний [15] указывают, что жесткий контроль гликемии с помощью инсулинотерапии показан преимущественно критическим пациентам и при кардиоваскулярном хирургическом вмешательстве. При резком повышении глюкозы нормогликемия может быть достигнута с помощью инфузии инсулина, а при умеренном – с помощью ПСП [24]. Отметим, что в качестве целевых уровней гликемии предлагаются более высокие значения, что связано с риском гипогликемий и их доказанным негативным влиянием на кардиологический прогноз при использовании инсулина/секретагогов [25,26].

Обсуждается вопрос о кардиопротективном/кардионегативном эффекте инсулина на миокард. Высказано мнение о способности инсулина оказывать кардиопротективное действие, независимое от K^+ -АТФ-зависимых каналов (инсулин как имитатор ишемического preconditionирования, ИПК) [27]. Так, инсулин способен умень-

шать ишемические/реперфузионные повреждения миокарда за счет сдвига анаэробного метаболизма к аэробному. Инсулинотерапия также уменьшает внеклеточное выделение лактата после реперфузии. В эксперименте получены доказательства реализации кардиозащитного эффекта за счет уменьшения вызванного ишемией/реперфузией апоптоза при СД [27].

В то же время данные Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR, 2015) подвергают серьезным сомнениям кардиопротекцию инсулина в реальной клинической практике [28]. Результаты SCAAR основаны на анализе данных проспективного наблюдения 58 891 пациента после первой реваскуляризации (чрезкожная коронарная ангиопластика) по поводу ОКС за 2006–2010 гг. 19% от общего числа пациентов имели СД2: из них 27% находились на диетотерапии, 33% на ПСП и 40% получали инсулинотерапию; в последующем терапия не менялась. Скорректированный риск для комбинированных ССС (отношение рисков: 95% доверительный интервал) был выше у пациентов на инсулинотерапии (1,63: 1,55–1,72), на ПСП (1,23: 1,15–1,31) и только на диете (1,21: 1,12–1,29) по сравнению с пациентами без СД. У пациентов на инсулинотерапии в ближайшие 5 лет выявлен повышенный риск рестеноза (1,54: 1,39–1,71) и тромбоза стента (1,56: 1,25–1,96). Эти результаты являются серьезным основанием для уточнения упомянутой выше позиции ESC и EASD (2013) о важности жесткого контроля гликемии с помощью инсулина у пациентов при кардиоваскулярном хирургическом вмешательстве [15].

Инсулин способен уменьшать ишемические/реперфузионные повреждения миокарда за счет сдвига анаэробного метаболизма к аэробному. Инсулинотерапия также уменьшает внеклеточное выделение лактата после реперфузии

Интересны результаты ORIGIN, включавшего лиц с ССС в анамнезе или их факторами риска на фоне СД2/НТГ (впервые диагностированных или с небольшим стажем), получавших гларгин ($n = 12\,557$). Несмотря на поддержание отличного гликемического контроля ($HbA_{1c} = 6,2\%$) в течение 6 лет наблюдения, не удалось снизить риск макрососудистых событий ($OR = 1,0$), за исключением вновь диагностированной стенокардии ($0,72: 0,56–0,93$; $p = 0,01$) [29]. Отметим, что в рукаве сульфонилмочевина/инсулин в исследовании UKPDS и его последующем 10-летнем периоде наблюдения не выявили повышения ССС. Ferrannini E. и DeFronzo R. (2015) в серьезном аналитическом обзоре отмечают, что любой проатерогенный потенциал экзогенного инсулина может быть нейтрализован положительным эффектом улучшения гликемического контроля [5]. В подобных исследованиях на исходы влияет множество факторов: фоновый риск ССС, выраженность ИР, доза инсулина, степень прироста массы тела, частота гипогликемий и даже стратегия введения инсулина (базально-болюсная, премиксы и др.).

Побочное действие ССП/их комбинаций в основном обусловлено риском гипогликемий, что может влиять на развитие поздних сосудистых осложнений и повышать смертность больных СД2 [26, 30]. В качестве препаратов сравнения в DIGAMI-1 и DIGAMI-2 использовались преимущественно препараты СМ. Учитывая бюджетный характер этой группы, важно помнить, что особенности механизма действия препаратов СМ тесно связаны с вариантами влияния на миокард.

Так, препараты СМ вызывают закрытие калий-АТФ-зависимых каналов, расположенных не только в мембране β -клеток поджелудочной железы. K^+ -АТФ-канал состоит из 4 Kir-субъединиц и 4 SUR-субъединиц [31]; с последними и связываются препараты СМ. Существуют две изоформы SUR: SUR1 и SUR2 (имеет 2 типа – SUR2A и SUR2B). Субъединица SUR2A наиболее распространена в кардиомиоцитах, в то время как SUR2B чаще всего обнаруживается в гладкомышечных клетках. Субъединица SUR1 чаще всего встречается в поджелудочной железе и мозговой ткани [32].

В сердце K^+ -АТФ-каналы в нормальных условиях находятся в закрытом состоянии, открываясь в ответ на метаболический стресс, например при ишемии. Это индуцирует процесс ИПК, в результате которого миокард становится устойчивым к последующей тяжелой ишемии. Показано, в что регуляции ИПК играют ведущую роль митохондриальные, а не сарколеммальные K^+ -АТФ-каналы миокарда [33]. С учетом особенностей связывания с SUR препараты СМ имеют специфические кардиальные свойства. Так, глибенкламид взаимодействует как с сарколеммальными, так и с митохондриальными SUR2A-рецепторами миокарда, тем самым блокируя механизм ИПК [34]. Тем не менее он обладает выраженным антиаритмическим эффектом по сравнению с гликлазидом [35].

Полемика в отношении выбора конкретного препарата СМ имеет серьезные основания в связи с отказом от целых подгрупп ПСП (первой генерации СМ и бигуанидов: буформина и фенформина) именно по причине высокого кардиологического риска. Кроме того, у препаратов СМ даже с относительно низким риском гипогликемий, например гликлазида, развитие тяжелых гипогликемических эпизодов ассоциировано с достоверным повышением макрососудистых событий и смерти, что показало исследование ADVANCE [36].

Особую позицию занимает препарат СМ третьего поколения глимепирид с учетом его плейотропных эффектов: антиатерогенных, способности влиять на дисфункцию эндотелия и коагуляционный статус, отсутствия угнетения ИПК (большая селективность в отношении сарколеммальных K^+ -АТФ-каналов кардиомиоцитов), что обосновывает его выбор в терапии СД2 у пациентов с установленной ИБС [37]. Низкий риск гипогликемических состояний при терапии глимепиридом обусловлен деликатной стимуляцией секреции инсулина, а также способностью корректировать инсулинорезистентность. Считают, что кардиобезопасность СМ частично может быть разрешена после завершения РКИ по анализу ССС

при лечении линаглиптином против глимепирида у пациентов с СД2 – CAROLINA [38].

Внимание к метформину, занимающему лидирующие позиции в современных алгоритмах антигипергликемизирующей терапии [39], не угасает в течение 60 лет его применения. Отметим, что DIGAMI-1 и DIGAMI-2 проводились параллельно беспрецедентному по длительности исследованию United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). В нем в течение 10 лет проводился сравнительный анализ влияния на сердечно-сосудистый прогноз интенсивной терапии (инсулинотерапии, СМ – глибенкламид и хлорпропамид и метформина) в сравнении со стандартным лечением (диетотерапия). Результаты UKPDS показали у больных СД2 снижение риска макрососудистых осложнений в группах интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным [40]. При этом не было выявлено достоверного снижения риска макрососудистых осложнений, несмотря на достижение целевых значений гликемии при интенсивной терапии, кроме подгруппы метформина у больных СД2 с ожирением [41]. Так, у них риск ОИМ был на 39% ниже, чем в группе пациентов, получавших только диетотерапию; риск всех ССС (ОИМ, внезапная смерть, стенокардия, инсульт и периферические заболевания) снижался на 30%.

Этот эффект нельзя объяснить только улучшением гликемии, что позволило предполагать наличие у метформина дополнительных кардиопротективных механизмов. Позднее было показано, что у пациентов с СД2, принимавших метформин, риск повторного ОИМ снижался на 82% ($p = 0,003$) [42]. Кроме того, фибринолиз при ОКС у пациентов, принимавших метформин, оказывается более эффективным за счет образования более тонких нитей фибрина вследствие влияния препарата на баланс свертывающей/противосвертывающей систем [43].

При монотерапии метформином риск гипогликемий практически отсутствует. Возможно, именно этим можно объяснить преимущества метформина по сравнению с препаратами СМ 2-й генерации, а также меглитинидов и розиглитазона в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков [44]. Однако помимо антигипергликемического влияния метформин обладает рядом плейотропных эффектов: улучшение функции эндотелия, влияние на гемостаз, окислительный стресс, гликозилирование белков и другие клеточные процессы, лежащие в основе прогрессирования атеросклероза [42, 45].

Многочисленные данные свидетельствуют о низком риске развития лактатацидоза на фоне терапии метформином в сравнении с другими бигуанидами. Риск его развития минимален при четком соблюдении рекомендаций относительно имеющихся противопоказаний, особенно нарушений функции почек и гипоксии различного генеза. В то же время кардиопротективные эффекты метформина, в т. ч. влияние на снижение риска повторного инфаркта миокарда, обосновывают интерес к исследованиям безопасности применения препарата при ОКС. Тем более что инсулинорезистентность у мужчин ассоциирована с тяжестью течения инфаркта миокарда и является одним из факторов риска осложнений

в ближайшем и отдаленном постинфарктных периодах [11]. Метформин, не показанный в современных инструкциях к применению при ОКС, в DIGAMI-2 при госпитализации принимали около 25% пациентов; при выписке из стационара в группах 1–3 соответственно 5,8; 24,9 и 22,1% [20].

Целью РКИ, включившего 380 пациентов с ОИМ с подъемом ST без СД, подвергнутых ЧТКА (GIPS-III), было оценить динамику фракции выброса левого желудочка и уровней мозгового натрий-уретического пептида после 4-месячного приема по 500 мг дважды в день метформина/плацебо [46]. Полученные результаты в обеих группах были сравнимы, что не поддерживает использование метформина у данной группы пациентов с целью улучшения сократительной функции левого желудочка. В то же время определенный интерес представляет стабильность показателей мозгового натрий-уретического пептида и отсутствие лактацидоза. Хотя авторы заключают, что роль метформина в профилактике сердечной недостаточности после ОИМ остается не доказанной.

В DIGAMI-2 доказано, что уровень ГПН в остром периоде ИМ является значимым и независимым предиктором отсроченной смертности у больных СД

На наш взгляд, полемика относительно безопасности и влияния на долгосрочный кардиологический прогноз различных сахароснижающих средств при ОКС, инсулинотерапии или сульфамочевины уводит на второй план важный вопрос адекватности дозы препаратов инсулина/секретагогов и самоконтроля. Именно регулярный самоконтроль гликемии позволяет своевременно диагностировать скрытые гипогликемии, особенно важные в пожилом возрасте [26]. Ключевой проблемой в области лечения СД является выбор параметров гликемии для мониторинга и контроля. Около 20 лет продолжалась дискуссия о необходимости определения постпрандиальной гликемии (ППГ), не ограничиваясь уровнями ГПН, которые доминировали во всех ведущих рекомендациях. И хотя корреляционные связи ППГ с HbA1c ($R = 0,65$) сравнимы с аналогичными для ГПН ($R = 0,5–0,7$), были представлены доказательства независимой связи ППГ с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Показано, что риск ССС у пациентов с СД2 зависит от ППГ либо двухчасовой гликемии после ОГТТ (как суррогатный показатель ППГ). При этом в общей популяции двухчасовая ОГТТ-гликемия ассоциируется с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью независимо от ГПН [47]. Позднее International Prandial Glucose Regulation Study Group представила данные о линейной зависимости между риском ССС и двухчасовым ОГТТ. При этом коррекция ППГ может уменьшить частоту новых сердечно-сосудистых событий. Результаты исследований также подтверждают гипотезу о том, что ППГ может быть связана с ССС путем генерации оксидативного стресса [48].

В процессе этой дискуссии набирали силу аргументы о необходимости оценки диапазона повышения ППГ; с появлением технологии непрерывного мониторингирования гликемии (CGM) был введен термин «вариабельность гликемии» (ВГ). В последние годы при контроле углеводного обмена именно ВГ придают особое значение, что идеологически согласуется с фактом U-образной зависимости между смертностью при ОИМ и уровнями гликемии [2]. Именно ВГ рассматривают как инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений [49]; имеются данные об ее связи с исходом ССС у пациентов с СД. При этом для оценки вариабельности при использовании CGM наиболее часто используется показатель MAGE – «средняя амплитуда колебаний гликемии» (mean amplitude of glycemic excursions).

Так, Su G. с соавт. (2013) показали, что тертиль MAGE $>3,94$ ммоль/л у пожилых пациентов при дебюте ОИМ является более мощным по сравнению с HbA1c ($<6,5\%$ и $\geq 6,5\%$) предиктором риска ($p = 0,004$) неблагоприятных ССС (инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, смерть) в течение первого года после ОИМ [50]. Отметим, что в данном случае речь шла о дисгликемии, т. е. анализировали влияние стрессовой гипергликемии у пациентов без известного в анамнезе СД, а также при его наличии (оценивали по факту проводимой терапии инсулином или ПСП либо по критериям ADA).

В пилотных работах относительно ОКС у пациентов с СД 2-го типа показано, что, помимо анамнестической гипергликемии натощак и после еды, а также частоты предшествующих гипогликемий, повышение «интергликемического размаха» более $4,0$ ммоль/л накануне дебюта ОИМ с подъемом ST и частота его осложнений в госпитальном периоде составляет до 100% ($p = 0,03$) [11]. Важно, что интервал колебаний гликемии при ОКС на фоне СД по данным «традиционного» самоконтроля ($>4,0$ ммоль/л) почти совпадает с результатами непрерывного мониторингирования гликемии ($>3,94$ ммоль/л) у лиц с дисгликемией [50].

Прогностическая важность вариабельности гликемии в прогнозе ОКС привлекает особое внимание к препаратам с инкретиновым механизмом действия, в частности ингибиторам дипептидазы-4 (ИДПП-4 или глиптинам). Их появление в диабетологическом арсенале обосновывает иной взгляд на проблему urgentных ситуаций у больных СД 2-го типа, помимо сравнения сердечно-сосудистого риска на фоне инсулинотерапии и традиционной сахароснижающей терапии.

В метаанализе результатов терапии инкретиновыми препаратами показан крайне низкий риск гипогликемий, практически не отличающийся от плацебо [51]. Этот, по сути, класс-эффект обусловлен их глюкозозависимым действием, причем на секрецию как инсулина, так и глюкагона. Именно глюкозозависимый контроль секреции глюкагона с помощью аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), а также ИДПП-4 профилактирует возникновение гипогликемических состояний при достижении целевых уровней гликемии за счет глюкозозависимой секреции инсулина.

При этом важно, что у пожилых пациентов с СД2 риск гипогликемий не возрастает на фоне терапии иДПП-4. Выявлено значительно меньшее количество симптоматических гипогликемий при добавлении ситаглиптина к метформину по сравнению с комбинацией метформина с сульфонилмочевинной у пациентов в возрасте <65 и ≥65 лет [52]. Так, у пациентов в возрасте 65 лет число эпизодов гипогликемий было в 11 раз меньше и в 28 раз меньше – в возрасте 65 лет и старше.

Глюкозозависимый механизм секреции инсулина и глюкагона, а также описанные плейотропные эффекты глиптинов, как и результаты метаанализов по оценке частоты ССС при приеме иДПП-4, демонстрировавшие снижение их числа в сравнении группами плацебо или других активных препаратов [53], позволяли предполагать не только кардиобезопасность, но и наличие кардиопротекции и ожидать их подтверждения у пациентов с СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском в проспективных РКИ, проводимых в соответствии с требованиями FDA. Однако результаты SAVOR (саксаглиптин) не представили подтверждений кардиопротекции, продемонстрировав в целом кардионейтральность; исследование TECOS (ситаглиптин) не показало повышение частоты каких-либо ССС, включая новые случаи сердечной недостаточности [38].

Особые ожидания были связаны с глиптинами в отношении обоснования их применения в ургентной кардиологии. Обнадешивает пилотное сообщение об использовании с этой целью ситаглиптина у пациентов с впервые выявленными НУО (с помощью ОГТТ на 4–23-й день, медиана – 6-й день) у пациентов с ОКС. В плацебо-контролируемом 12-недельном BEGAMI study у пациентов (n = 71) с ОКС и впервые диагностированными НУО, СД2 и НТГ было показано значимое улучшение глюкозного метаболизма на фоне лечения ситаглиптином (p = 0,003) при хорошей его переносимости [54].

American Heart Association рекомендует считать целевыми уровнями гликемию от 5,0–7,8 ммоль/л при условии, что достижение таковых значений не чревато развитием гипогликемии (уровень доказательности C)

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE, изучавшее влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД2 старше 18 лет, перенесших ОИМ или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. В исследовании приняли участие 5 380 человек: средний возраст 61 год; длительность наблюдения достигала 40 месяцев; длительность СД 7,2 года; средний уровень HbA1c 8,0%. Результаты EXAMINE продемонстрировали кардиологическую безопасность у больных СД2, недавно перенесших ОКС, т. е. у пациентов с очень высоким риском ССС. Частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий) и была сопоставима с 11,8% (316 собы-



- Уникальный^{1,2,3} ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёсших острый коронарный синдром⁴
- Уникальный^{1,2,3} ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля⁵

¹ Kodimuthali A. et al. Beilstein J. Org. Chem., 2010; 6:71. ² Baetta R. and Corsini A. Drugs, 2011; 71(11):1441-1467. ³ По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2015). ⁴ White W.B. et al. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1327-1335. ⁵ Del Prato S. et al. Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013. Poster 66-LB.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. **МНН:** Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 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 трехкомпонентной комбинации с метформин, тиазолидиндион или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, 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 трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформин и тиазолидиндион. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой 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. Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой 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 серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность функционального класса III-IV; тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая 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 эпигастриальной 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. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформин и тиазолидиндион. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 938 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru

Дата выпуска рекламной
кампании, 2016



тий) в группе плацебо (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16) [55].

В критическом обзоре E.Z. Fisman и A. Tenenbaum (2015) «Антидиабетическая терапия глиптинами: фокус на кардиоваскулярные эффекты и исходы» отмечено, что алоглиптин не повышает ни сердечно-сосудистую заболеваемость или смертность, не ухудшает уже существующую сердечную недостаточность, в т. ч. у больных с недавним ОКС при средней продолжительности лечения 18 месяцев. Кроме того, оценка концентрации мозгового натрий-уретического пептида в диапазоне до 6 месяцев не выявила каких-либо существенных изменений [38].

Прогностическая важность вариабельности гликемии в прогнозе ОКС привлекает особое внимание к препаратам с инкретиновым механизмом действия, в частности ингибиторам дипептидазы-4 (иДПП-4 или глиптинам)

В сравнении с SAVOR и TECOS именно в EXAMINE были включены самые сложные в кардиологическом плане пациенты – с ОКС, при большем диапазоне HbA1c (6,5–11%) в сравнении с TECOS (6,5–8,0%) [56–57]. Также на популяции пациентов с перенесенным ОКС получены данные по конечным сердечно-сосудистым точкам в исследовании ELIXA на фоне добавления к стандартной сахароснижающей терапии аналога ГПП-1 ликсисенатида [58]. В исследование были включены 6 068 пациентов 59,9 ± 9,7 года с уровнями HbA1c 7,72 ± 1,3%. Результаты РКИ свидетельствовали о долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности ликсисенатида.

В целом результаты уже двух закончившихся РКИ у пациентов с СД2 и перенесенным ОКС на фоне терапии сахароснижающими препаратами с инкретиновым механизмом действия, на наш взгляд, открывают новую страницу в решении этой проблемы после более 20 лет неопределенности. С одной стороны, эта группа препаратов сразу устраняет ряд опасных характеристик: риск гипогликемий, высокую вариабельность гликемии, сравнимый с плацебо онкологический риск при наличии очень важных особенностей: глюкозозависимое действие, возможность комбинаций с основными группами сахароснижающих препаратов при доказанной в соответствии с требованиями FDA безопасности относительно ССС после эпизода ОКС.

Однако в EXAMINE, помимо кардиобезопасности алоглиптина, особый интерес представляют результаты субанализов в отдельных группах пациентов с СД2. Так, риск сердечно-сосудистой смерти был ниже в группах: женщин (ОР = 0,60, 95% ДИ, 0,40, 0,91); пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин (ОР 0,67, 95% ДИ, 0,46, 0,98) и пациентов с длительностью СД 2-го типа < 5 лет (ОР = 0,61, 95% ДИ, 0,37, 1,00) [71]. Отметим, что подобные результаты получены впервые в РКИ, оценивавших сердечно-сосудистые риски у глиптинов и за относительно небольшой период.

Указанные группы пациентов являются наиболее перспективными в социальном и реабилитационном плане, особенно с учетом последних данных IDF (2015) в отношении заболеваемости диабетом и смещения ее апогея на более молодой возраст 40–59 лет (IDF, 2013). На китайской популяции (n = 222,773) показан повышенный риск ССС при раннем дебюте диабета [59]. После стандартизации по возрасту и полу у пациентов с ранним началом СД риск нефатальных ССС был выше в сравнении с поздним началом диабета (11,1 vs 4,9%; p < 0,0001). Подчеркивается, что большое число пациентов моложе 40 лет изменило фенотипическую картину СД2; основной проблемой при этом является развитие осложнений на раннем этапе жизни [60]. Одновременно на основании анализа данных Swedish Registry for Cause-Specific Mortality (1998–2011 гг., n = 435,369) показали более высокий риск смерти как от любой причины, так и ССС в более молодой возрастной подгруппе (<55 лет) с худшим гликемическим контролем; этот риск значимо повышает также при снижении СКФ ≤60 мл/мин [61].

Существуют гендерные отличия кардиологических рисков в зависимости от НУО. Так, СД2 оказывает большее негативное влияние на риск ССС у женщин [61]. В серьезном обзоре баз данных за 1998–2011 гг. авторы делают вывод, что СД2 у женщин является даже более мощным фактором риска смерти, чем наличие ССС в анамнезе [62]. По сути, субанализ в подгруппе женщин в EXAMINE является первым доказательным ответом на обоснованное ранее положение о необходимости разработки индивидуальных стратегий лечения для снижения сердечно-сосудистых риска и смертности, что особенно важно у женщин с СД [63–64].

Более того, ряд авторов подчеркивают, что гендерные особенности в течение СД2, как правило, не принимаются во внимание, несмотря на гормональные различия, другой набор генов, характер питания и ожирения, энергетический метаболизм и прочие факторы [65, 66]. Также показано быстрое развитие деменции у женщин с СД [67], что может частично объяснить психологические причины худшего контроля у них НУО. Arnetz L. с соавт. (2014), акцентируя внимание на риске и исходах ССС при СД2 у женщин, с позиций уже современных данных подводят к необходимости разработки гендер-специфичных рекомендаций в лечении сахарного диабета [68].

Результаты уже двух закончившихся РКИ у пациентов с СД2 и перенесенным ОКС на фоне терапии сахароснижающими препаратами с инкретиновым механизмом действия, на наш взгляд, открывают новую страницу в решении этой проблемы после более 20 лет неопределенности

При этом целый ряд данных объясняют особенности течения СД2 и прогноз ССС у женщин вариабельностью гликемии. В плане доказательной оценки гендерных различий ответа на сахароснижающие препараты интересны

данные ADDITION-PRO Study (n = 1462). Так, у женщин с предиабетом и впервые выявленным СД2 снижение секреции ГПП-1 в процессе ОГТТ было выражено в большей степени в сравнении с мужчинами. Частично этот факт объясняют тем, что у женщин без НУО секреция ГПП-1 была примерно на 20% выше в отличие от мужчин [69]. При этом важным фактором, определяющим ГПП-1-ответ, служит ожирение независимо от толерантности к глюкозе. С приведенными данными согласуются результаты проспективных наблюдений, показавших, что вариабельность гликемии предсказывает быстрое прогрессирование ОКС-неассоциированных повреждений у пациентов с ОКС [70].

Таким образом, результаты EXAMINE расставляют новые акценты в улучшении сердечно-сосудистого про-

гноза при ОКС на фоне терапии алоглиптином у женщин, а также у пациентов с небольшим стажем СД2 и уровнях СКФ более 60 мл/мин. При выраженной гипергликемии (более 10 ммоль/л) усовершенствованы и детализированы протоколы DIGAMI-2 по инсулинотерапии при условии динамического ежедневного контроля гликемии с поддержанием целевых уровней гликемии, что улучшает функциональное состояние миокарда и влияет на его способность к репарации [21]. Для повышения безопасности инсулинотерапии и снижения дозы инсулина (нельзя исключить влияние высоких доз инсулина на ускорение прогрессирования ССС при СД2 с длительным анамнезом [5]) необходима комбинация с алоглиптином.



ЛИТЕРАТУРА

- Hess K, Marx N, Lehrke M. Cardiovascular disease and diabetes: the vulnerable patient. *European Heart Journal*, 2012, 14(Suppl. B): 4-13.
- Какорин С.В., Круглый, Л.Б., Мкртумян А.М. Клинико-морфологические особенности, прогноз и тактика лечения острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2013, 2: 36-42.
- Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. М.: МИА, 2010: 458.
- Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 17-18.
- Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of Glucose-lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Eur Heart J*, 2015, Sep 7, 36: 2288-2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., участники регистра РЕКОРД. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД. *Кардиология*, 2011, 11: 16-21.
- Какорин С.В., Карамышев Д.В., Мкртумян А.М., Нефедова Г.А. Клинико-морфологические особенности острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2014, 13, 6(80): 347-353.
- Аблина К.Н., Какорин С.В. Острый коронарный синдром и хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным кардионейропатией. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*, 2015, 10(1): 94-97.
- Какорин С.В., Шашкова Л.С., Мкртумян А.М. Острый коронарный синдром у пациентов с нарушениями углеводного обмена. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2012, 11(1): 8-12.
- Каретникова В.Н., Барбараш О.Л., Квиткова Л.В., Груздева О.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. и др. Раннее выявление нарушений углеводного метаболизма – важный маркер отдаленного прогноза при инфаркте миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, 2010, 2: 33-37.
- Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П., Зинчук С.Ф., Зинчук В.Г., Барбараш О.Л. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда. *Проблемы эндокринологии*, 2011, 2: 9-13.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe (The Euro Heart Survey on diabetes and the heart). *European Heart Journal*, 2004, 25: 1880-1890.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 2002, 359: 2140-2144.
- Barzilay JI, Kronmal RA, Gottdiener JS, Smith NL, Burke GL, Tracy R et al. The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults ≥65 years. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2236-2241.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 2013, 34: 3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/ehv108.
- Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г., Панова Е.И. Значение гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2008, 1: 15-18.
- Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1289-1297.
- Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, 2008 // <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryd L. Glycometabolic State at Admission: Important Risk Marker of Mortality in Conventionally Treated Patients With Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Long-Term Results From the Diabetes and Insulin- Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation*, 1999, 99: 2626-2632.
- Malmberg K, Ryd L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005, 26: 650-661.
- Федотова А.И., Катков В.А., Максимов И.В., Марков В.А. Опыт применения протокола инфузионной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда при сахарном диабете. *Сибирский медицинский журнал*, 2011, 4(2): 132-135.
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2008, 117: 1610-1619.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 11-66. doi: 10.2337/dc13-S011.
- Дедов И.И., Александров А.А. Проблемы острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: эхо Мюнхена. *Сахарный диабет*, 2008, 1: 4-8.
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Березовская Г.А. Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска. *Фарматека*, 2013, 6: 15-18.

27. Полторак В.В. Феномен ишемического пре-кондиционирования: эффект глюкозного дисбаланса и антидиабетической терапии. *Международный эндокринологический журнал*, 2013, 2(50): 68-74.
28. Ritsinger V, Saleh N, Lagerqvist B, Norhammar A. High Event Rate After a First Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes Mellitus. Results From the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2015, 8: e002328. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002328.
29. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012, 4(367): 319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
30. Gore O, McGuire D. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab. Vasc. Dis. Res*, 2009, 6: 53.
31. Александров А.А. «Флорентийская перспектива»: механизмы формирования. *Эффективная фармакотерапия*, 2012, 49: 40-45.
32. Shi NQ, Ye B, Makielski JC. Function and distribution of the SUR isoforms and splice variants. *J. Mol. Cell. Cardiol*, 2005, 39(1): 51-60.
33. Ardehali H, O'Rourke B. Mitochondrial K (AT P) channels in cell survival and death. *J. Mol. Cell. Cardiol*, 2005, 39(1): 7-16.
34. Паньков В.И. Место глибенкламида в диалектике современной сахароснижающей терапии с позиций безопасности и кардиопротекции. *Международный эндокринологический журнал*, 2013, 2(50): 55-61.
35. Недосугова Л.В. Препараты сульфонилмочевины и риск сердечно-сосудистых осложнений – "много шума из ничего"? *Фарматека*, 2010, 3: 22-31.
36. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1410-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
37. Рютина Л.А., Сорокин М.Ю. Глимепирид в современной гипогликемизирующей терапии: безопасность и эффективность. *Сахарный диабет*, 2012, 2: 89-97.
38. Fisman EZ, Tenenbaum A. Antidiabetic Treatment With Gliptins: Focus on Cardiovascular Effects and Outcomes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 129.
39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. 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(1): 140-149.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352: 837853.
41. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352: 854-865.
42. Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P. Metformin the gold standard – a scientific handbook, 2007, Published by John Wiley & Sons Ltd Chichester, UK: 288.
43. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*, 2006, 26: 2200-2207.
44. Selvin E, Bolen S, Hsin-Chieh Y, Wiley C, Wilson L. A Systematic Review Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications. *Arch Intern Med*, 2008, 168(19): 2070-2080.
45. Isoda K, Young JL, Zirikli A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 2006, 26: 611-7.
46. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, Wieringa WG. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 16, 311(15): 1526-35. doi: 10.1001/jama.2014.3315.
47. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *J Clin Pract Suppl*, 2002, 129: 5-11.
48. Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Owens D et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006, 16(7): 453-456.
49. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*, 2014, 2: 76-82.
50. Su G, Mi S, Li Z, Tao H, Yang H, Zheng H. Prognostic value of early in-hospital glycemic excursion in elderly patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1): 33. doi: http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-33.
51. Deacon CF, Mannucci E, Ahren 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, 14(8): 762-767.
52. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4-inhibitor, sitagliptin, compared with sulfonylurea, glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9: 194-205.
53. Рютина Л.А., Сорокин М.Ю. Выбор глиптинов в разных клинических ситуациях – комментарии к портретам пациентов. *Фарматека*, 2012, 20: 89-95.
54. Hage C, Brismar K, Efendic S, Lundman P, Rydén L, Mellbin L. Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities-the BEGAMI study. *J. Intern Med*, 2013, 273(4): 410-421.
55. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013 Oct 3, 369(14): 1327-35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
56. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3, 369(14): 1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
57. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015 Jul 16, 373(3): 232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
58. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*, 2015 May, 169(5): 631-638.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.002.
59. Huo X, Gao L, Guo L, Xu W, Wang W, Zhi H et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 2015, 4(2): 115-124.
60. Soon H Song. Early-onset type 2 diabetes: high lifetime risk for cardiovascular disease. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015, 4(2): 87-88.
61. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1720-1732.
62. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Review Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: A gender-specific meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*, 2012, 38: 420-427.
63. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The Gender-Specific Impact of Diabetes and Myocardial Infarction at Baseline and During Follow-Up on Mortality From All Causes and Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45(9): 1413-1418.
64. Szalat Auryan S, Itamar R. Gender-specific care of diabetes mellitus: Particular considerations in the management of diabetic women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, 10: 1135-1156.
65. Comitato R, Saba A, Turrini A, Arganini C, Virgili F. Sex hormones and macronutrient metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2015, 55(2): 227-41.
66. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 19(5): 241.
67. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*, 2015. doi:10.2337/dc15-1588.
68. Arnetz L, Ekberg NR, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 16(7): 409-420.
69. Færch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A et al. GLP-1 Response to Oral Glucose Is Reduced in Prediabetes, Screen-Detected Type 2 Diabetes, and Obesity and Influenced by Sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2513-2525.
70. Asanuma H, Kitakaze M. Glycemic Variability Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J*, 2015, 79(10): 2114-5. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0919.
71. White WB, Kupfer Stuart et al. Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12_S): A116.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРОГРЕССИРУЮТ В СОВРЕМЕННОМ ОБЩЕСТВЕ

Среди целого ряда причин хронических заболеваний печени наиболее частыми являются: вирусы гепатита «В» и «С», злоупотребление алкоголем, нарушение жирового обмена и сахарный диабет, способствующие развитию неалкогольного жирового гепатита.

Однако одной из ведущих проблем патологии печени, которой уделяют огромное внимание на конгрессах Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the study of the liver, EASL), все же остается алкогольное поражение. Было отмечено, что алкоголь является главной причиной печеночной патологии в Европе, при этом был констатирован преобладающий рост заболеваний печени алкогольного генеза в Восточной Европе, хотя подобная динамика наблюдается и в таких странах, как Великобритания, Ирландия и Финляндия.

В России ежегодно от алкогольной болезни печени умирают около 14 тыс. человек, а вклад алкоголизма, по некоторым данным, в общую смертность составляет от 11,9 до 23,4%. Отличительной особенностью данной патологии является высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации.

В то же время, учитывая рост бесконтрольного применения различных медикаментов, существенно возросло развитие лекарственного поражения печени. Это в значительной степени обусловлено тем, что непросто отличить симптомы основного заболевания от побочных эффектов лечения. По различным данным, частота лекарственных гепатитов составляет от 1 до 28% всех побочных действий, связанных с медикаментозной терапией. Примерно у 2% больных, госпитализируемых по поводу желтухи, причиной ее оказываются лекарственные препараты. В США в 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность обусловлена лекарствами.

Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых средств. Установлено, что, если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80%.

Для коррекции лекарственных и токсических поражений печени, а также алкогольной болезни печени рекомендовано использовать гепатопротекторы. Среди гепатопротекторов с доказанной эффективностью одно из первых мест занимает адеметионин. Данный препарат обладает антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действия. Обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. С 2005 г. в клинической практике у больных с различными формами заболеваний печени применяется отечественный препарат адеметионина Гептор (АО «Верофарм»), в ходе клинических исследований показавший терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату адеметионина (Гептрал).

При применении Гептора при лечении больных хронической болезнью печени выявлено статистически значимое снижение частоты и выраженности клинических симптомов заболевания. Достоверно улучшалось общее состояние пациентов, снижалась интенсивность желтушности кожи и склер, а также уменьшались или исчезали диспепсические проявления (чувство тяжести в правом подреберье, боли в верхней половине живота, метеоризм, анорексия, тошнота), также зарегистрировано достоверное снижение выраженности депрессии. Лабораторные исследования продемонстрировали статистически значимое снижение уровней лабораторных показателей в динамике (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина) и повышение изначально сниженного протромбинового индекса (ПИ).

Таким образом, применение препарата Гептор способствует регрессу клинической симптоматики хронических заболеваний печени и существенно улучшает прогноз заболеваний и качество жизни пациентов.

veropharm
Гептор®

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)
Таблетки 400 мг № 20, лиофилизат 400 мг № 5



Алгоритм восстановления

- Гепатопротектор с прямым антиоксическим и комплексным восстанавливающим действием на клетки печени¹
- Поливалентное действие, сочетающее нейропротективный и антидепрессивный эффект¹
- Уверенная защита от внутрипеченочного холестаза¹
- Терапевтически эквивалентен оригинальному препарату²,³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Гептор®. МНН: Адеметионин. **Показания:** Хронический неалкогольный холестатический гепатит. Холангит. Внутрипеченочный холестаз (таблетированная форма); внутрипеченочный холестаз, в том числе у беременных (лиофилизная форма). Гепатиты различного генеза: вирусные, токсические, в т.ч. алкогольного и лекарственного происхождения (антибиотики, противотуберкулезные, противогрибковые препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы). Жировая дистрофия печени. Цирроз печени. Энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в том числе вторичная). Астенический синдром (алкогольный и др.). **Противопоказания:** Таблетированная форма: Гиперчувствительность. Детский возраст до 18 лет. Беременность 1–2 триместр, период лактации. Леофилизная форма: Повышенная чувствительность к адеметионину или компонентам растворителя, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Таблетированная форма: в период поддерживающей терапии рекомендуется суточная доза 800–1600 мг (2–4 таблетки). Длительность поддерживающей терапии в среднем 2–4 недели. Леофилизная форма: внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в). При интенсивной терапии — в первые 2–3 недели лечения Гептор® назначают в дозе 400–800 мг/сутки в/в капельно (очень медленно) или в/м. **Побочные действия:** Таблетированная форма: головная боль, бессонница, боль в животе, диарея, сухость слизистой оболочки рта, диспепсия, метеоризм, тошнота. Леофилизная форма: гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. **Передозировка:** Клинических случаев передозировки не отмечалось. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Взаимодействие с другими лекарственными препаратами не наблюдалось. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется его применение перед сном. При лечении гепатоза, цирроза печени, ассоциированного с гиперзоотемией, необходим систематический контроль азотемии. Не рекомендуется назначать адеметионин пациентам с билепричными расстройствами. Леофилизная форма: во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. **С осторожностью:** Леофилизная форма: беременность (1 триместр). Период лактации. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

¹Полную информацию о механизме действия, показаниях, противопоказаниях и безопасности препарата см. инструкцию по медицинскому применению препарата Гептор® (лиофилизат) от 29.10.2012 и Гептор® (таблетки) от 14.12.2011

²Голованова Е.В. Опыт применения отечественного гепатопротектора Гептор® (адеметионин) у больных алкогольной болезнью печени. Фарматека. 2010;12:94–99

³Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта. Эффективная фармакотерапия. 2014;7:18–24

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, Москва, Барабанский пер. 3
Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28, E-mail: info@veropharm.ru,
www.veropharm.ru, РУ № ЛС-001820 от 22.08.2011 (табл.),
РУ № ЛС-00254110 от 01.07.2010 (лиоф.). Информация
предназначена для медицинских и фармацевтических работников
На правах рекламы. ВЕРНП160153 от 18.02.2016

Э.П. ЯКОВЕНКО, д.м.н., профессор, Н.А. АГАФОНОВА, к.м.н., А.Н. ИВАНОВ, к.м.н., А.В. ЯКОВЕНКО, к.м.н.
 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПАРЕКС

В КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний кишечника. Кроме того, при многих заболеваниях органов пищеварения отмечаются симптомы, сходные с СРК. Принципы лечения СРК и СРК-подобных расстройств однотипны. В основе формирования основного симптома СРК – абдоминальной боли лежит спастическая или гипермоторная дискинезия, поэтому основной группой препаратов для ее купирования являются спазмолитики. Предпочтение отдается селективным спазмолитикам. Спарекс является отечественным дженериком известного с 1965 г. селективного кишечного спазмолитика мебеверина гидрохлорида, отличается наиболее доступной ценой среди аналогов. Проведенное исследование, включающее 48 пациентов, показало высокую эффективность четырехнедельного приема Спарекса в дозе 200 мг 2 раза в сутки по купированию болевого синдрома, метеоризма и нормализации стула как при СРК, так и СРК-подобных нарушениях. Хороший и удовлетворительный результат, оцениваемый по 3-балльной шкале, получен у 87,5% больных. Полученные результаты позволили также сделать заключение о наличии у данного препарата не только выраженного спазмолитического эффекта, но и эукинетического действия – нормализации транзита химуса по кишке как при запорах, так и при диарее. Нормализация стула отмечена у 77,2% больных как при запорах, так и при диарее, у остальных больных выраженность нарушения стула снизилась более чем на 1 балл. В процессе исследования при использовании Спарекса побочных эффектов не отмечено.

Ключевые слова:

синдром раздраженного кишечника (СРК)
 СРК-подобные нарушения
 абдоминальная боль
 мебеверина гидрохлорид
 Спарекс

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к функциональным заболеваниям, при которых механизмы развития симптомов не могут быть объяснены структурными изменениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно современным представлениям, СРК является психосоциальным расстройством с нарушением висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленных или снижением порога восприятия боли, или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия [1]. Однако при многих органических заболеваниях ЖКТ, таких как язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит и др., и несколько реже других органов и систем отмечаются симптомы, свойственные СРК. Этот факт позволил некоторым авторам высказать предположение о существовании синдрома перекреста СРК с другими заболеваниями или обозначить их как СРК-подобные расстройства или симптомы. Важно отметить, что принципы лечения СРК и СРК-подобных расстройств однотипны [2]. Во всем мире приблизительно 10–20% взрослого населения имеют симптомы, соответствующие СРК [3]. По данным

большинства исследований, у женщин данное заболевание встречается приблизительно в 2 раза чаще, чем у мужчин, и пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст: 24–41 год.

В патогенезе СРК рассматриваются следующие факторы: нарушения моторики ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг – кишка», вегетативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, психосоциальные расстройства [4]. В последние годы большое значение в формировании СРК придается нарушениям кишечного микробиома после перенесенных кишечных инфекций [5, 6].

Диагностические критерии СРК (Римский консенсус III) включают: наличие рецидивирующей боли в животе или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца на протяжении не менее полугода в сочетании с двумя или более из нижеследующих признаков:

1. Купирование или уменьшение после дефекации.
2. Связь с изменением частоты стула.
3. Связь с изменением формы кала.

Симптомы, подтверждающие диагноз, но не являющиеся частью диагностических критериев СРК, включают:

1. Нарушение частоты стула: стул менее 3 раз в неделю или более 3 раз в день.
2. Нарушение формы кала: твердый или бобовидный, разжиженный или водянистый.
3. Натуживание на протяжении акта дефекации или императивный позыв, а также чувство неполного опорожнения кишечника.

4. Выделение слизи.
5. Наличие метеоризма.

Согласно Бристольской шкале формы кала, предлагается классификация СРК на следующие типы:

1. СРК с запором – при наличии твердого или бобовидного кала при более 25% из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие разжиженного (кашицеобразного) или водянистого кала при менее 25% из общего числа опорожнений.
2. СРК с диареей, для которого характерно наличие кашицеобразного или водянистого кала при более 25% из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие твердого или бобовидного кала при менее 25% из общего числа опорожнений кишечника.
3. СРК смешанного типа, при котором имеет место чередование твердого или бобовидного кала и кашицеобразного или водянистого кала при 25% и более из общего числа опорожнений кишечника.
4. СРК неклассифицированного типа – при наличии недостаточной выраженности отклонений консистенции кала для вышеуказанных типов.

Необходимо отметить, что на протяжении болезни у одного и того же больного различные подтипы СРК могут варьировать [7]. Диагноз СРК требует исключения органической патологии ЖКТ, поэтому обязательным является наличие т. н. симптомов тревоги, требующих более тщательного обследования пациентов.

При любом из вариантов СРК ведущим симптомом является абдоминальная боль. Клинические варианты болевого абдоминального синдрома при СРК отличаются вариативностью и многообразием. Боли в животе могут быть: тупыми, ноющими, распирающими, неопределенными, острыми, режущими, кинжальными, схваткообразными, жгучими, различной локализации и интенсивности. Наиболее частой локализацией болей является нижняя часть живота. При выраженной интенсивности болей возможна иррадиация их в спину. Нередко боли усиливаются в вертикальном положении или появляются в левом подреберье или левой половине грудной клетки, что связано с подъемом и накоплением кишечных газов в самом высокорасположенном отделе толстой кишки – селезеночном углу. Купирование или снижение интенсивности данного типа болей наблюдается при отхождении газов, которое облегчается в коленно-локтевом положении больного, что обозначается термином «синдром селезеночного изгиба». Наличие последнего заставляет исключать кардиальную, васкулярную и легочную патологию, а также заболевания поджелудочной железы как причину болевого синдрома [8].

Главные механизмы развития абдоминальной боли обусловлены нарушением моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительностью. Двигательная функция кишечника находится под контролем многочисленных регулирующих влияний (центральной, периферической, энтеральной нервных систем и желудочно-кишечных пептидов), которые определяют нормальный тонус и сократительную активность гладких мышц кишечной стенки.

При СРК в зависимости от состояния тонуса и перистальтической активности циркулярного и продольного слоев гладкой мускулатуры формируются два типа моторных нарушений: 1) ускоренный транзит химуса по кишке, обусловленный повышением пропульсивной активности продольного мышечного слоя кишки с развитием диареи; 2) замедленный транзит кишечного содержимого за счет гипертонуса циркулярной мускулатуры (спастическая дискинезия) толстой кишки с формированием запора.

Висцеральная гиперчувствительность рассматривается в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли при СРК [9, 10]. С висцеральной гиперчувствительностью связано появление болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые механические, термические, химические и другие стимулы. Этот феномен часто формируется в результате сенсibilизирующих факторов, таких как перенесенная кишечная инфекция, психоэмоциональный стресс, хронические физические перегрузки, нарушение нормального состава кишечной микрофлоры. Определенное значение имеет наследственность, которая определяет реакцию организма на сенсibilизирующий фактор и/или на дальнейшее течение заболевания.

Частыми и нередко мучительными для пациента симптомами СРК являются вздутие или ощущение абдоминального растяжения, а также отрыжка и избыточное отделение газа через прямую кишку. Данные симптомы имеют минимальную интенсивность в утренние часы и усиливаются в вечернее время. В основе их формирования лежит не только увеличение объема внутрипросветного газа, но и снижение толерантности к растяжению кишечной стенки. Основными причинами избыточного содержания газа в кишке является увеличение его продукции кишечной микрофлорой, замедление транзита в результате спастической дискинезии, а также нарушение всасывания кишечной стенкой в кровь, в частности, при быстром транзите в период диареи.

Поскольку гипермоторные нарушения, приводящие к повышению давления в кишечнике, являются ведущим механизмом формирования абдоминальной боли и диспепсических симптомов при СРК и СРК-подобных расстройствах, для их купирования традиционно используются релаксанты гладкой мускулатуры и при необходимости дополнительно назначаются препараты для нормализации консистенции кала, состава кишечного микробиома, функции центральной нервной системы. Однако ведущая роль в терапии СРК принадлежит спазмолитикам, включающим несколько групп препаратов:

1. Препараты, действующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала (нейротропные спазмолитики): холинолитические средства.
2. Препараты, действующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики): блокаторы натриевых каналов; блокаторы кальциевых каналов; донаторы оксида азота (нитраты); ингибиторы фосфодиэстеразы (производные изохинолина).
3. Препараты, влияющие на механизмы регуляции моторной активности кишечника: агонисты или анта-

гонисты серотониновых рецепторов, агонисты опиатных рецепторов.

При СРК с запорами, если отсутствует эффект диеты (увеличение потребления диетических волокон до 25 г/сут), дополнительно к спазмолитикам в схему лечения включаются осмотические слабительные препараты (лактолоза, магнезиальное молочко, псилиум, макрогол 4 000 и др.) Раздражающие слабительные для лечения СРК с запорами противопоказаны, поскольку могут провоцировать спастические сокращения кишки и усиливать болевой синдром [11]. При СРК с диареей одновременно со спазмолитиками возможно применение адсорбентов – карбоната кальция, активированного угля, дисмектита по 3 г в день в виде суспензии, а в ряде случаев кратковременно в качестве спазмолитика целесообразно использовать лоперамид – агонист μ -опиатных рецепторов, подавляющий быстрые пропульсивные сокращения кишечника, что ведет к замедлению транзита каловых масс. При наличии избыточного бактериального роста в кишечнике, выраженном метеоризме, при выявлении условно-патогенной микрофлоры в посевах кишечного содержимого лекарственную терапию, независимо от типа СРК, рекомендуется дополнить назначением одного или двух семидневных курсов кишечных антисептиков широкого спектра действия (рифаксимин, фуразолидон, нифуроксазид и другие в общепринятых дозах), со сменой препарата в очередном курсовом лечении и последующим использованием по показаниям пробиотиков (Риафлора, Бифиформ, Линекс и др.).

В большинстве случаев при лечении пациентов с СРК предпочтение отдается миотропным спазмолитикам с селективным действием на гладкие мышечные клетки ЖКТ: мебеверин, пинаверия бромид. Одним из наиболее изученных селективных миотропных спазмолитиков для ЖКТ является гидрохлорид мебеверина. Экспериментальные исследования показали, что мебеверин обладает двумя эффектами. Первый из них сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает процессы поступления натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и прекращает вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате снижаются процессы фосфорилирования миозина и быстро снимается спазм мышечного волокна (антиспастический эффект). Второй эффект обусловлен снижением пополнения внутриклеточных кальциевых депо, что приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гиперполяризации, предупреждающей развитие гипотонии мышечного волокна после купирования спазма. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от действия других миотропных спазмолитиков, вызывающих длительную гипотонию.

Хотя препарат применяется уже много лет (впервые он был зарегистрирован в 1965 г.), некоторые его свойства были изучены относительно недавно. В 1996 г. P.R. Evans и соавт. показали, что наряду со спазмолитическим действием мебеверин обладает прокинетической активностью [16].

В настоящее время в России в распоряжении врачей имеется доступное лекарственное средство на основе

мебеверина – препарат Спарекс (производство отечественной компании «ЗАО «Канонфарма продакшн»). Нами проведено исследование, целью которого была оценка клинической эффективности российского препарата Спарекс (МНН мебеверина гидрохлорид) в купировании абдоминального болевого синдрома и нарушений стула при СРК и СРК-подобных нарушений при заболеваниях ЖКТ с наличием органической патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После подписания информированного согласия в исследование было включено 48 больных (33 женщины и 15 мужчин) в возрасте от 18 до 57 лет. Средний возраст 35,6 года. Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, наличие у больных клинических симптомов, свойственных СРК. Критерии исключения пациентов из исследования: беременность или период кормления, наличие онкологических заболеваний, а также патологии ЖКТ, требующей хирургического лечения, перенесенные в анамнезе операции на брюшной полости, за исключением аппендэктомии и холецистэктомии, наличие болезни Крона, язвенного колита или другого заболевания органов пищеварения в фазе обострения, а также декомпенсированных заболеваний других органов и систем, препятствующих достоверной оценке эффективности препарата. По нозологическому принципу и методу лечения были сформированы 3 группы: группу 1 составили 15 пациентов с СРК с диареей; группу 2 – 17 пациентов с СРК с запорами. В группу 3 вошло 16 пациентов со спастической дискинезией толстой кишки при различных заболеваниях органов пищеварения в фазе ремиссии, из них 9 пациентов с язвенной болезнью, у которых при эндоскопическом исследовании выявлялись рубцовые изменения луковицы двенадцатиперстной кишки; 7 – с дивертикулярной болезнью толстой кишки без признаков дивертикулита. Все больные принимали Спарекс по 200 мг 2 раза в сутки за 20 мин до еды на протяжении 4 недель. Больным с диареей дополнительно назначали кишечные адсорбенты (смекту в общепринятых дозах) через 1 ч после еды до нормализации стула. Больные с запорами дополнительно получали псилиум или лактулозу или макрогол 4 000 в индивидуально подобранных дозах до восстановления стула. В ряде случаев пациентам назначался психотропный препарат по согласованию с психотерапевтом. Всем больным было рекомендовано соблюдение диеты в соответствии с типом СРК или основным заболеванием.

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными тестами, обследуемым больным проводилась колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям – эзофагогастроскопия. Степень выраженности симптомов оценивалась с использованием балльной системы, при этом выделялась легкая степень (1 балл), если симптом не нарушал активности больного и не требовал приема лекарств, средняя степень (2 балла), если симптом не нарушал активности больного, но требовал «самопомощи» (прием лекарств, изменение ритма приема и качества

пищи и др.), тяжелая степень (3 балла) – симптом нарушал активность больного, и для его купирования требовалась врачебная помощь. Выраженность симптомов оценивалась до начала лечения, ежедневно в процессе терапии и после ее окончания. При оценке эффективности лечения выделяли: хороший результат – полное прекращение симптомов и сохранение ремиссии не менее недели после окончания лечения; удовлетворительный результат – уменьшение выраженности симптомов на 1 балл; неудовлетворительный результат – симптомы без существенной динамики. Из 48 больных, включенных в исследование, 46 полностью закончили лечение, 2 выбыли из исследования, т. к. не явились на окончательный визит.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До лечения у всех включенных в исследование пациентов имел место болевой синдром различной степени выраженности, которая суммарно составила 2,7 балла. У 33 (68,8%) больных боли ассоциировались с запорами, выраженность которых составила 2,6 балла, а у 15 (31,2%) – с диареей с выраженностью 2,4 балла. После 4-недельной комплексной терапии с включением миотропного спазмолитика Спарекс у большинства больных отмечена положительная динамика. Болевой синдром полностью купировался у 77,1% больных и сохранялся только у 11 (22,9%), при этом степень выраженности его значительно уменьшилась (с 2,7 до 1,2 балла, $p < 0,05$) и у

большинства не потребовалось дальнейшее применение препарата. Нормализация стула отмечена у 77,2% больных, у остальных больных (как с запорами, так и с диареей) выраженность нарушения стула снизилась более чем на 1 балл. Положительный эффект был отмечен и в отношении метеоризма, выраженность которого существенно снизилась (табл. 1).

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у наблюдаемых больных к окончанию курсового лечения препаратом Спарекс

Признаки	Количество больных					
	До лечения (n = 48)			Окончание лечения (n = 46)		
	n	%	Выраженность в баллах	n	%	Выраженность в баллах
Абдоминальные боли	48	100	2,7 ± 0,3	11*	22,9	1,2 ± 0,1*
Диарея	15	31,2	2,4 ± 0,4	4*	8,3	1,1 ± 0,3*
Запоры	33	68,8	2,6 ± 0,2	7*	14,5	1,2 ± 0,1*
Метеоризм	39	81,3	2,3 ± 0,4	23*	47,9	1,08 ± 0,2*

* Различия показателей до и после лечения статистически достоверно ($p < 0,05$).

Спарекс® (мебеверин)

Спазмолитическое средство
миотропного действия



- Устраняет спазмы и боль
- Оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру кишечника
- Не влияет на перистальтику
- Обеспечивает быстрый и продолжительный эффект¹



1. «Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника»
Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Назарбекова Р.С.

информация для специалистов здравоохранения

ЛСР-004416/09

www.canonpharma.ru

реклама

Таблица 2. Эффективность курсового лечения, включающего Спарекс, у наблюдаемых больных

Результат лечения	Группы больных							
	СРК с диареей (n = 15)		СРК с запором (n = 17)		Спастическая дискинезия толстой кишки (n = 16)		Всего (n = 48)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хороший	9	60	10	58,8	10	62,5	29	60,4
Удовлетворительный	4	26,7	5	29,4	4	25	13	27,7
Неудовлетворительный	2	13,3	2	11,8	2	12,5	6	12,5

Оценка эффективности курсового лечения препаратом Спарекс представлена в *таблице 2*.

Хороший и удовлетворительный результат курсового лечения, включающего Спарекс, получен у подавляющего большинства вошедших в исследование больных (87,5%), независимо от характера моторных нарушений кишечника и от наличия или отсутствия органической патологии органов пищеварения. Неудовлетворительный результат лечения отмечен у 6 (12,5%) больных, включая двух пациентов, исключенных из исследования. Следует отметить хорошую переносимость и безопасность препарата. Побочных эффектов во время курса лечения не было отмечено. Гематологические и биохимические показатели крови до и после лечения сохранялись в пределах нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При функциональных и органических заболеваниях кишечника большая роль отводится симптоматической терапии, направленной в первую очередь на восстановление моторной функции кишечника. С нарушениями последней связывается развитие таких симптомов, как абдоминальная боль, нарушения стула и метеоризм. В купировании данных симптомов традиционно используются спазмолитики, включая мебеверин [12]. В связи с этим проведенное нами изучение эффективности спазмолитика Спарекс в купировании болевого синдрома и диспепсических расстройств как при СРК, так и при органической патологии ЖКТ является актуальным. Проведенное нами исследование показало высокую эффективность четырехнедельного приема мебеверина (Спарекс) в дозе 200 мг 2 раза в сутки в купировании болевого синдрома, метеоризма и нормализации стула как при СРК, так и при органических заболеваниях органов пищеварения. Анализ литературы свидетельствует, что, начиная с 1965 г., после внедрения мебеверина в клиническую практику, были проведены многочисленные исследования по оценке его эффективности и безопасности при лечении СРК. Так, в ряде двойных слепых исследований эффективность в купировании абдоминального болевого синдрома и нарушений стула оказалась статистически выше по сравнению с плацебо [13].

Проведены также сравнительные исследования эффективности мебеверина и других миотропных спазмолитиков по купированию симптомов СРК [14, 15].

Одной из важных задач в лечении больных с заболеваниями органов пищеварения является нормализация стула. Последнее достигается использованием препаратов, восстанавливающих нормальный транзит и консистенцию кишечного химуса. В проведенном нами исследовании мебеверин (Спарекс) использовался как при запорах, так и при поносах.

Различия в ведении данных групп больных были связаны с назначением препаратов, нормализующих консистенцию кала. Нормализация моторной функции кишечника и связанных с ней нарушений стула (по клиническим признакам) наблюдалась у 37 из 48 (77,2%) больных, включенных в исследование. Полученные нами результаты согласуются с данными P.R. Ewans et al., которые в своем исследовании показали, что оральный прием мебеверина оказывал регуляторный (нормализующий) эффект на моторную функцию кишки у больных СРК (как с запорами, так и с диареей) и не влиял на моторную функцию кишки у здоровых [16].

Капсулы Спарекс® пролонгированного действия содержат полимерную матрицу, в которой равномерно распределено лекарственное вещество.

После приема капсулы на поверхности матрицы образуется гелевый слой, который регулирует высвобождение мебеверина с заданной скоростью, что обеспечивает необходимую концентрацию активного вещества в разных отделах ЖКТ в течение не менее 12 ч (*рис.*).

Это уменьшает частоту приема; устраняет раздражающее действие лекарственного вещества на ЖКТ; уменьшает вероятность проявления побочных эффектов.

Рисунок. Спарекс® (спазмолитическое средство)



В проведенном нами исследовании при использовании мебеверина (Спарекс) как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратами, нормализующими консистенцию кала, не отмечено побочных эффектов. Аналогичные данные по оценке безопасности и переносимости мебеверина были получены в клинических исследованиях с участием более чем 3 500 пациентов. Практически во всех исследованиях доказана хорошая переносимость и безопасность препарата независимо от дозы (до 800 мг/сут) и длительности применения (до 12 недель непрерывно). А.М. Connell в своем исследовании отметил, что отсутствие побочных эффектов при приеме мебеверина дает препарату преимущества над стандартными антихолинергическими средствами, которые оказывают влияние не только на органы-мишень, но и на другие системы организма [17]. В метаанализе исследований 8 препаратов, обычно используемых при лечении СРК, мебеверин занимает первое место по отсутствию побочных эффектов [12]. В редких случаях сообщалось об аллергических кожных реакциях и слабости.

Полученные нами результаты исследования эффективности российского препарата на основе мебеверина Спарекс, а также анализ литературных данных позволяют сделать заключение о наличии у данного препарата не только выраженного спазмолитического эффекта, способного быстро и эффективно купировать болевой синдром, обусловленный спазмом гладкой мускулатуры кишечника, но и эукинетического действия (нормализация транзита химуса по кишке). Это является обоснованием для применения препарата как при запорах, так и при диарее. Спарекс является эффективным и безопасным препаратом в лечении абдоминального болевого синдрома, обусловленного наличием СРК или вторичными моторными нарушениями при многих гастроинтестинальных заболеваниях. Кроме того, его применение в схемах терапии этих заболеваний экономически доступнее аналогов, а значит, имеет более высокий коэффициент приверженности пациента к назначенному лечению.



В клинической практике могут быть рекомендованы следующие схемы ведения пациентов с СРК и СРК-подобными расстройствами с включением препарата Спарекс:

Схема терапии больных СРК с запором:

1. Диета – пища в теплом виде, малошлаковая, не раздражающая, с мягкими составными компонентами, возможно добавление пищевых волокон (отруби).
2. Спарекс® 200 мг (1 капсула) 2 раза в день, 2–4 недели.
3. Псилиум, или лактулоза, или макроголь 4 000 в индивидуально подобранной дозе при недостаточной эффективности диеты.
4. При наличии психоэмоциональных расстройств – назначение психотропных препаратов с участием психоневролога.
5. Физиотерапевтическое лечение с участием физиотерапевта.

Схема терапии больных СРК с преобладанием диареи:

1. Диета – пища в теплом виде, малошлаковая, не раздражающая, с мягкими составными компонентами.
2. Спарекс® 200 мг 2 раза в день, 2–4 недели.
3. Кишечный антисептик (Рифаксимин 200 мг 2–3 раза в день или нифуроксазид 200 мг 3 раза в день или др.) в течение 6–7 дней.
4. Кишечные адсорбенты (смекта, или маалокс, или фосфалюгель и другие в стандартных дозах 3–4 раза в день через 1 час после еды, 7–10 дней).
5. При необходимости – прием психотропных препаратов, проведение физиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2002, 123: 2108-31.
2. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(1): 38-45.
3. Esposito I, de Leone A, Di Gregorio G, Giaquinto S, de Magistris L, Ferrieri A, Riegler G. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on nonabsorbable antibiotics. *World J Gastroenterol.*, 2007, 13(45): 6016-6021.
4. Camilleri M, Lasch K and Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2012, 303: 775-785.
5. Spiller R and Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2012, 18: 258-268.
6. Andresen V, Lowe B, Broicher W, Riegel B, Fraedrich K, von Wulffen M et al. Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) after infection with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4: A cohort study with prospective follow-up. *United European Gastroenterology Journal*, 2016, 4(1): 121-131.
7. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130(5).
8. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Краснотелова Л.П. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженной кишки (СРК) и СРК-подобных нарушений. *Вопросы терапии. Consilium Medicum*, 2011, 1: 69-73.
9. Whitehead WE, Crowell MD, Davidoff AL et al. Pain from rectal distension in women with irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1997, 42: 796-804.
10. Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M et al. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997, 112:1714-43.
11. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.*, 2005, 100: 936-971.
12. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1994, 8: 499-510.
13. Thasman-Jones C. Mebeverine in patient with the irritable colon syndrome: double blind study. *N. Z. Med. J.* 1973, 77: 232-235.
14. Grillage MG, Nankani JN et al. A randomized, double-blind study of mebeverine versus dicyclomine in the treatment of functional abdominal pain in young adults. *Br J Clin. Pract.*, 1990, 44: 176-179.
15. Tudor GI. A general practice study to compare alverine citrate with mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable bowel syndrome. *Br J Clin. Pract.*, 1986, 40: 276-278.
16. Evans PR, Bak Y-T, Kellow JE. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10: 787-793.
17. Connel AM. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverin on the human colon. *Br. Med. J.* 1965, 2: 848-851.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

В диагностике и ведении пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени в настоящее время возрастает роль и значение врача первого контакта (терапевта и врача общей практики). В статье рассматривается диагностический алгоритм ожирения, основанный на классификации ААСЕ/АСЕ-2014, и возможности эссенциальных фосфолипидов в рамках лечебно-профилактических рекомендаций у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением.

Ключевые слова:

ожирение

диагностический алгоритм

неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

лечебно-профилактические рекомендации

эссенциальные фосфолипиды

Гепатгард Актив®

Несколько последних десятилетий ознаменовались выраженным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и образа жизни населения.

В системном анализе (1 769 отчетов, опросов, исследований) распространенности избыточного веса и ожирения за период 1980–2013 гг. наглядно продемонстрировано увеличение в мире доли взрослых и детей с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более. К настоящему времени свыше 1/3 взрослых в мире имеют избыточный вес – 36,9% мужчин и 38% женщин, а каждый десятый страдает ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) [1]. Схожие данные указаны и на официальном сайте ВОЗ: в 2014 г. в мире более 1,9 млрд взрослых имеют избыточный вес, а более 600 млн страдают ожирением [2]. Учитывая широкую распространенность ожирения, в медицинской литературе в последнее десятилетие стал использоваться термин *globesity*, подчеркивающий глобальность и значимость данного явления [1].

В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [1].

Параллельно с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением наблюдается существенный рост сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистой патологии, а среди заболеваний органов пищеварения – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточная масса тела и ожирение определяют [2] развитие до 44% всех случаев СД 2-го типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС). В большинстве европейских стран, по данным EASO (European Association for the Study of Obesity), следствием ожирения среди взрослого населения являются 80% случаев СД 2-го типа, 35% ИБС и 55% артериальной гипертензии (АГ) [3].

Ожирение является чрезвычайно дорогостоящей проблемой здравоохранения не только с точки зрения экономики, но и с точки зрения индивидуального и общественного здоровья, долголетия и психологического благополучия [2, 4, 5].

На сегодняшний день ожирение не считается только эстетической проблемой, вызванной переизбытком и отсутствием самоконтроля. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), национальные и международные медицинские и научные общества в настоящее время рассматривают ожирение как хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани в результате многочисленных экологических и генетических факторов – «adiposity-based chronic disease (ABCD)» [6]. Так, в соответствии с определением ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) ожирение – хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию жировой ткани на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [7].

По характеру распределения жира выделяют 2 основных типа ожирения: абдоминальное и глутеофemorальное (рис. 1). При абдоминальном типе основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (андроидный, или мужской, тип ожирения). При глутеофemorальном типе

отмечается преимущественное отложение жира на бедрах и ягодицах (гиноидный, или женский, тип ожирения). При смешанном типе отмечается равномерное распределение жировых отложений во всем организме человека.

Ожирение в 1950 г. было включено ВОЗ в международную классификацию болезней (МКБ), а в качестве основного критерия диагностики стал рассматриваться ИМТ. В настоящее время количественная оценка ожирения на основе ИМТ по-прежнему широко используется (табл. 1).

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2004)

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ
Дефицит массы тела	$<18,5 \text{ кг/м}^2$
Нормальная масса тела	$18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$
Увеличение массы тела	$25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$
Ожирение 1-й степени	$30 - 34,9 \text{ кг/м}^2$
Ожирение 2-й степени	$35 - 39,9 \text{ кг/м}^2$
Ожирение 3-й степени – «болезненное (морбидное)» ожирение	$\geq 40 \text{ кг/м}^2$

Вместе с тем в ряде проспективных исследований по оценке влияния избыточного ИМТ и ожирения на показатели смертности получены неоднозначные результаты, в частности свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов с избыточным ИМТ и небольшим ожирением по сравнению с нормальным и сниженным ИМТ. Поэтому в настоящее время активно обсуждается вопрос поиска дополнительных критериев оценки имеющегося у пациента ожирения. Так, в рекомендациях AACE/ACE-2014 (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology) [8] предлагается оценивать значение ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением состояний, заболеваний или осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Классификация ожирения AACE/ACE-2014 [8]

Стадия ожирения	ИМТ	Ассоциированная с ожирением патология
Избыточный вес	$\geq 25 \text{ кг/м}^2$	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	$\geq 30 \text{ кг/м}^2$	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1-й стадии	$\geq 25 \text{ кг/м}^2$	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, легкой или средней степени выраженности
Ожирение 2-й стадии	$\geq 25 \text{ кг/м}^2$	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, тяжелой степени

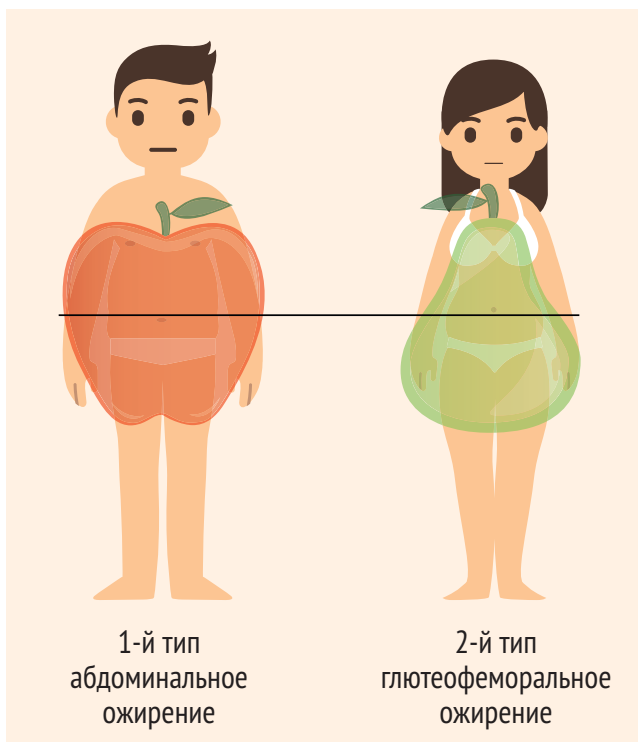
К ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям относятся: метаболический синдром (МС), нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2-го типа, дислипидемия, АГ, НАЖБП, ГЭРБ, ночное апноэ, остеоартроз, затруднение/неспособность активно двигаться, синдром поликистозных яичников, стрессовое и ургентное недержание мочи, психологические расстройства/стигматизация [8].

Диагностический алгоритм ожирения на основе классификации AACE/ACE-2014, включающий 4 последовательных этапа, представлен на рисунке 2.

На первом этапе врач первого контакта (терапевт или врач общей практики) проводит антропометрический скрининг, включающий определение ИМТ и измерение окружности талии (ОТ). На втором этапе врач первого контакта на основе клинического осмотра и рутинных лабораторно-инструментальных исследований проводит скрининг состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением. При их выявлении на третьем этапе для оценки выраженности изменений обследование целесообразно проводить совместно с врачом соответствующей специализации. Лечебные и профилактические рекомендации пациентам с ожирением 1-й и 2-й стадий на четвертом этапе должны быть даны не только врачом первого контакта, но и эндокринологом и врачом соответствующей специальности.

Ориентация на возможные проблемы пациентов, которые могут быть связаны с повышением ИМТ, имеет более активную профилактическую направленность по сравнению с простой констатацией уровня ИМТ. Прежде всего это относится к пациентам с ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, у кото-

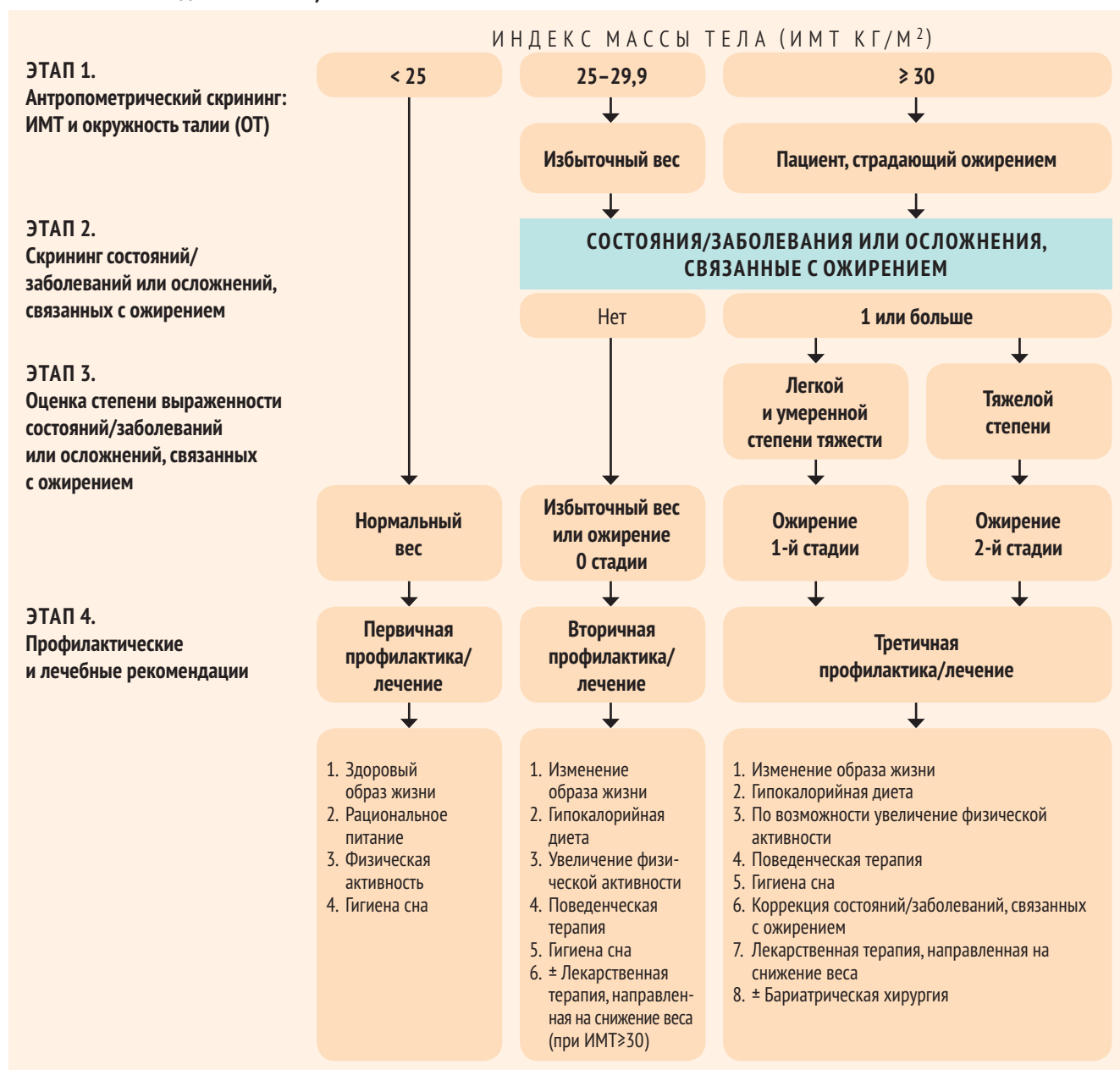
Рисунок 1. Основные типы ожирения по распределению жира



рых уже присутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением. Некоторая либерализация подхода к пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², у которых на данный момент обследования отсутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением (ожирение 0 стадии), весьма относительна, поскольку «стадия 0» не гарантирует отсутствие состояний/заболеваний или осложнений в будущем и, соответственно, переход в стадии 1 и 2. А определенный позитивный импульс в связи с отсутствием проблем, связанных с повышением ИМТ, будет дополнительным фактором для выполнения профилактических рекомендаций для предупреждения возникновения проблем, связанных с ожирением, в дальнейшем.

Метаболический синдром (МС) является одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ. Основным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям МС относятся: уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;

Рисунок 2. Диагностический алгоритм ожирения (на основе классификации ААСЕ/АСЕ-2014; адаптировано [8] с изменениями и дополнениями)



нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [9].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, и почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в качестве печеночного компонента МС [10–12].

В настоящее время понятие НАЖБП четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени),
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Так, НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и с нарушениями жирового и углеводного обмена: у 90% пациентов с ожирением [13] и дислипидемией [14, 15], у 3 из 5 пациентов с СД 2-го типа [16, 17]. НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [18, 19], СД 2-го типа, хронической болезни почек и колоректального рака [12, 20].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний в США и странах Западной Европы. В общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран распространенность НАЖБП варьирует в различных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35% (в среднем 25%), а в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных людей, достигает 45% [21]. Распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом [18].

В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени (ХБП) в США с 1988 по 2008 г. [22]. За этот период распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП выросла с 46,8 до 75,1%. Параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен рост распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД 2-го типа и АГ.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) имеет место у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых). Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет в 60–75% случаев [23]. По данным эпидемиологического

исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяет предполагать, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

В России, по данным большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG_L_01903 (2007) под руководством академика В.Т. Ивашкина, включившего в себя более 30 тыс. амбулаторных пациентов врачей первого контакта, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз, соответственно, в 16,8 и 2,9% случаев. При этом о наличии данного заболевания знал лишь 1% из обследованных лиц [10, 24].

Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ

В конце 2015 г. экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования стали более 50 тыс. пациентов и более 1 000 гастроэнтерологов, терапевтов и педиатров, ведущих амбулаторный прием. По результатам исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на молодые возрастные группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: ИМТ больше 27 кг/м², ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [25, 26].

Главной клинической особенностью течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) является малосимптомность. Симптомы НАЖБП неспецифичны и свидетельствуют лишь о самом факте поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести [27, 28].

Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.) является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Другие, характерные для хронических заболеваний печени симптомы у большинства пациентов чаще всего отсутствуют.

Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют избыточную массу тела, на 10–40% превышающую идеальную (ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$). При первичной НАЖБП в клинической картине отсутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

Частой составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи.

При лабораторных исследованиях возможно выявление синдромов цитолиза и холестаза [29, 30]. Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в 2–3 раза и аспартатаминотрансферазы (АСАТ) в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АСАТ/АЛАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСАТ/АЛАТ, превышающее «3», обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше «1» – у 40 % пациентов.

Синдром холестаза: гипербилирубинемия, в пределах 25–35 ммоль/л, имеет место в 12–17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 30–60% больных НАСГ возможно повышение активности ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), обычно не более чем до двух норм.

Мезенхимально-воспалительный синдром, или синдром воспаления, не является характерным для НАСГ, однако возможно выявление гипергаммаглобулинемии у 13–30% больных, антител к ядерному антигену в титре 1:40 – 1:320 – у 40% больных, при этом антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют.

Синдром гепатодепрессии также не характерен для НАСГ. Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипотальбуинемия при НАСГ отмечается у больных с диабетической нефропатией.

У пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Инструментальные методы обследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченным $^{99\text{m}}\text{Tc}$, позволяет визуализировать очаговый стеатоз как дефекты накопления изотопа. С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между

стеатозом печени и НАСГ. ФГДС позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени [31].

НАЖБП чаще всего выявляется случайно, когда при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости пациента выявляют признаки жировой дистрофии печени. К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся:

- 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень);
- 2) усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками;
- 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка;
- 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала.

В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизменной паренхиме печени [32, 33].

Морфологическое исследование печени служит основой диагностики НАЖБП, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. В соответствии с рекомендациями Болонской конференции (2009) биопсию печени пациентам с НАЖБП рекомендуется проводить в следующих случаях: наличие мотивации пациента; наличие сахарного диабета 2-го типа; абдоминального (андроидного) ожирения; тромбоцитопении $140 \times 10^9/\text{л}$ и менее; инсулинорезистентности; любых косвенных признаках цирроза [34]. В тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

Из представленных выше эпидемиологических данных вытекает важный практический вывод: каждый 3–4-й пациент, посещающий врача-терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени [10, 25, 26].

Морфологическое исследование печени служит основой диагностики НАЖБП, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ

Патогенетически обоснованными в лечении НАЖБП, связанном с ожирением, являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки.

Общепринятой схемы медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет. Однако это не исключает возможность использования лекарственных препаратов в дополнение к рекомендациям по диете и режиму.

Лечебные мероприятия при НАЖБП целесообразно проводить как можно ранее, на стадии стеатоза. Большинство пациентов с НАЖБП, связанной с ожирением,

показана терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, а также направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей [27, 29, 31, 35–37]. С этой целью обоснованно применение в комплексной терапии НАЖБП эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

ЭФЛ представляют собой препараты с высоким содержанием высокоочищенного фосфатидилхолина, полученного из бобов сои. Принципиальным отличием 1,2-дифосфоил-фосфатидилхолина (ДФХ) – главного компонента ЭФЛ – от обычных фосфолипидов является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем самым ее гибкость и текучесть [35, 36, 38].

ЭФЛ являются структурно-функциональной единицей клеточных мембран и обеспечивают их пластичность и высокую функциональную активность. Эффективность ДФХ при НАЖБП обусловлена блокадой перекисного окисления липидов (ПОЛ) – активным мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Благодаря наличию полиненасыщенных связей ДФХ обладает способностью встраиваться в клеточные мембраны и заменять в них фосфолипиды, разрушенные под влиянием оксидативного стресса, цитокинов, алкоголя и экологических токсинов.

Таким образом, терапия ДФХ как минимум двумя путями устраняет мембранопатию, развившуюся вследствие оксидативного стресса, и системно снижает провоспалительное состояние организма. В печени ДФХ активирует триглицерид-липазу, улучшает работу митохондрий и эндоплазматического ретикулаума, что приводит к нормализации метаболизма и экскреции липидов. При длительном применении ДФХ подавляет воспаление и фиброгенез, препятствует апоптозу гепатоцитов [39–41].

Экзогенные ЭФЛ, поступающие в организм в составе лекарственного препарата, оказывают позитивное влияние на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, восстановление и поддержание клеточной структуры гепатоцитов, подавляют жировое перерождение и образование соединительной ткани в печени [35, 36, 38, 43–45].

Предпосылками для использования препаратов, содержащих ЭФЛ, при НАЖБП является доказанное экспериментальным путем [35] комплексное влияние ЭФЛ на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное и антифибротическое действие. Кроме этого, содержание фосфатидилхолина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению с таковым у здоровых лиц [45].

На отечественном фармацевтическом рынке сегодня обращают на себя внимание комбинированные средства, в составе которых ЭФЛ сочетаются с активными субстанциями, усиливающими гепатопротекторное действие. Комбинированным гепатопротекторным средством, содержащим ЭФЛ, L-карнитин, витамин Е, является БАД Гепегард Актив® (Евразийский патент №ЕА19268 от 28.02.2014).

L-карнитин – липотропное вещество, ускоряющее процесс утилизации жирных кислот за счет транспорта жир-



АКТИВНАЯ ПЕЧЕНЬ БЕЗ ЛИШНЕГО ЖИРА!



Гепегард Актив®
с L-карнитином

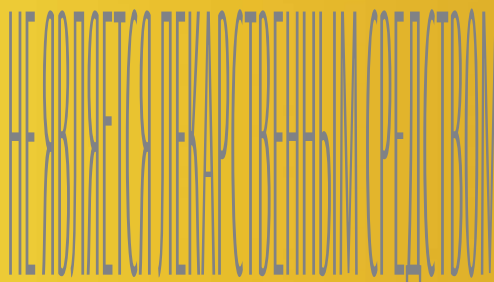


- способствует защите печени от лишнего жира
- способствует снижению уровня холестерина
- улучшает функции печени

hepaguard.ru



Реклама. БАД. СоГР № RU.77.99.32.003.E.003127.02.15 от 11.02.2015
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.
Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.



ных кислот в митохондриях, где жиры окисляются в процессе β -окислации. Введение в состав комбинированного средства с ЭФЛ L-карнитина улучшает белок-синтезирующую и детоксикационную функции печени [46, 47]. Универсальный антиоксидант витамин Е синергично взаимодействует с ЭФЛ, защищает мембраны гепатоцитов от повреждающего действия свободных радикалов, что позволяет сохранить целостность печеночных клеток [48].

Такой комбинированный состав БАД Гепагارد Актив® обуславливает гепатопротекторное и липотропное действие. Так, результаты клинических наблюдений продемонстрировали эффективность этого средства у пациентов с метаболическим синдромом [49–53]. Также выявлено моделирующее влияние средства Гепагارد Актив® на показатели углеводного и липидного обмена, на достоверное снижение уровня лептина, а у лиц с избыточной массой тела – на количество жировой ткани.

Курсовой прием комбинированного средства, содержащего ЭФЛ, витамин Е и L-карнитин (БАД Гепагارد Актив®), по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 мес. и более способствует поддержанию функции печени, ее метаболического и антиоксидантного воздействия, снижению уровня холестерина, лептина. Инновационный состав БАД Гепагارد Актив® также способствует предупреждению формирования стеатоза печени, особенно у коморбидных больных (при ожирении, СД).

Действие БАД Гепагارد Актив® отмечено в целом ряде клинических исследований и обзоров [29, 30, 49–61].

Применение Гепагарда Актив в течение 2 мес. у женщин с избыточной массой тела и ожирением сопровождалось снижением массы тела и степени ожирения, уменьшением ОТ в сочетании с благоприятным модулирующим влиянием на показатели липидного (триглицериды, общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности) и углеводного обмена. По данным

биоимпедансного исследования состава тела отмечалось достоверное снижение процента жировой ткани и висцерального жира. При оценке качества жизни у лиц, прошедших программу реабилитации с включением БАД Гепагарт Актив®, наблюдалось выраженное благоприятное влияние на такие параметры, как «энергичность», «эмоциональные реакции» и «сон», что свидетельствует о значимом повышении жизнеспособности и благоприятном эмоциональном фоне [51–53].

Известно, что при длительном голодании наиболее значимым является дефицит в организме лецитина, что приводит к нарушению функции печени. БАД Гепагарт Актив® содержит основные жизненно необходимые компоненты, недостаток поступления которых актуален в периоды голодания. Применение при выходе из голодания эссенциальных фосфолипидов (например, в составе БАД Гепагарт Актив®) способствует мягкому выходу и ускоряет восстановление функций печени [51, 59].

Назначение пациентам с НАЖБП средства Гепагарт Актив® по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. продемонстрировало улучшение состояния гепатобилиарного тракта, нормализацию липидного спектра, что сопровождалось снижением массы тела, повышением качества жизни пациентов [49–51].

Прием БАД Гепагарт Актив® также сопровождается улучшением сократительной функции желчного пузыря [57], положительными сдвигами показателей перекисного и иммунного гомеостаза, нормализацией холестеринного обмена, положительным влиянием на физические и психические аспекты качества жизни пациентов [51–53].

Таким образом, у лиц с ожирением при наличии состояний с ним связанных, и прежде всего МС и НАЖБП, в комплекс лечебно-профилактических рекомендаций целесообразно включение препаратов ЭФЛ (например, в составе БАД Гепагарт Актив®).



ЛИТЕРАТУРА

- Ng M, Fleming T, Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2014 Aug 30, 384(9945): 766–81.
- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet N311 Updated January 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E. et al. Obesity: The gateway to ill health - an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*, 2013, 6(2): 117–20.
- Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*, 2009 Sep–Oct, 28(5): 822–31.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*, 2013 Mar, 273(3): 219–34.
- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization, 2013.
- Defining Obesity. URL: <http://asmb.org/patients/disease-of-obesity>.
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*, 2014 Sep, 20(9): 977–89.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-pokardiologii-2013>.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации). М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с.
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*, 2010, 2: 72–8.
- Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2015, 239: 192–202.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.*, 2006, 45(4): 600–6.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldello A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, 2013, 5(5): 1544–60.
- Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabetes Investig.*, 2013, 4(6): 517–24.
- Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1139–44.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2015. 119 с.
- Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.*, 2013, 167(4): 1109–17.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ:

О ЧЕМ ГОВОРIT ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В статье представлен обзор литературы и существующих международных и отечественных рекомендаций по ведению беременных с бессимптомной бактериурией (ББ). Дана характеристика основных возбудителей ББ и рекомендуемые схемы антибактериальной терапии. Обосновано использование фосфомицина трометамола в качестве первой линии терапии ББ у беременных.

Ключевые слова:

инфекции мочевых путей
бактериурия
беременные женщины
диагностика, лечение
фосфомицин

Инфекции мочевых путей (ИМП) широко распространены как у беременных, так и небеременных женщин. Бессимптомная бактериурия (ББ), острый цистит и/или острый пиелонефрит регистрируются с частотой 8–10%. При этом большинство острых ИМП развивается на фоне бессимптомной бактериальной колонизации мочевых путей. Но при сходной частоте ББ у беременных и небеременных от 2 до 13% [1, 2] риск развития острых ИМП при беременности существенно повышается. Так, острый цистит и/или пиелонефрит встречается у 2–4% беременных, тогда как популяционный уровень не достигает 1% [3–5].

При ретроспективном анализе факторов риска развития острых ИМП с участием 8 047 женщин, наряду с низким социально-экономическим статусом, сексуальной активностью, пожилым возрастом, анатомическими аномалиями мочевых путей, серповидно-клеточной анемией и сахарным диабетом, ББ явилась наиболее важным их предиктором (относительный риск (ОР) = 5,3, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,6–11,0) [6, 7].

Риск развития острого цистита при не леченной ББ у беременной составляет 30%, а острого пиелонефрита достигает 50% [8–10], что обусловлено физиологическими изменениями в организме женщины во время беременности. Высокая секреция прогестерона снижает тонус мускулатуры мочевыводящих органов и обуславливает задержку мочи с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса и гидронефроза, которые могут прогрессировать с увеличением срока беременности в результате сдавления мочевого пузыря беременной маткой, создавая условия для восходящего инфицирования почек и мочевыводящих путей. Кроме того, характерное для беременности повышение рН мочи в результате увеличения concentra-

ции глюкозы, белка и метаболитов стероидных гормонов способствует размножению бактерий и снижает устойчивость уроэпителия к инфекционной инвазии [11–13].

Абсолютное большинство проведенных рандомизированных исследований и метаанализов доказывает ассоциацию ИМП у беременных с риском преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, гипертензивных расстройств (в т. ч. преэклампсии), анемии и послеродового эндометрита [14–20].

Хотя в популяционном исследовании на Тайване с участием 42 742 беременных женщин с ИМП и такого же количества – без ИМП было показано отсутствие негативного влияния ИМП на исход беременности (частоту преждевременных родов и низкого веса при рождении) у азиатских женщин [21].

ЭТИОЛОГИЯ

Основными возбудителями ИМП у беременных, так же как и небеременных, являются представители кишечной группы бактерий семейства Enterobacteriaceae. Наиболее часто (у 63–85% женщин) высевается *Escherichia (E.) coli*, у 8% – *Klebsiella pneumoniae*, у 15% – *Staphylococcus spp.*, у 8% – *Staphylococcus aureus*, у 2–7% – *Streptococcus группы B* и *Proteus mirabilis* [22, 23].

В Российском многоцентровом исследовании «ДАРМИС», проводимом в 2010–2011 гг. в 26 центрах в 18 городах России, было выделено 903 штамма возбудителей ИМП, среди которых семейство Enterobacteriaceae составило 83,5%, и у 65,1% высевалась *E. coli* [24].

ДИАГНОСТИКА БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

«Золотым стандартом» диагностики бактериурии являются микробиологические методы с количественной оценкой степени микробной колонизации мочи.

Содержание бактерий в количестве $\geq 10^5$ в 1 мл в 2 последовательных пробах мочи, взятых с промежутком более 24 ч и при отсутствии клинических симптомов ИМП, называется ББ. При наличии симптомов ИМП бактериурия считается значимой $\geq 10^3$ КОЕ/мл [25, 26].

Существующие национальные рекомендации по срокам и частоте проведения микробиологического исследования мочи во время беременности разнятся.

Приказом МЗ и СР №572 от 1.11.2012 г. о Порядке оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» всем беременным женщинам рекомендуется однократно во время беременности (после 14 нед.) проводить посев средней порции мочи для исключения ББ. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества урологов не регламентируют сроки обследования беременных на ББ, несмотря на представленные дефиниции данного заболевания и стандарты терапии [27–29].

В большинстве зарубежных стандартов (Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG, 2008), Объединенных рекомендациях Американского и Европейского общества по инфекционным болезням (IDSA/ESMI, 2011), Сообщества акушеров-гинекологов Канады (SOGC, 2010), перинатологов Южной Австралии (2013)) рекомендуется обследовать всех беременных на ББ на ранних сроках беременности при первом обращении к врачу [30–33]. Европейская ассоциация урологов [26] также рекомендует обследовать всех беременных женщин на ББ не позднее I триместра.

Культуральное исследование мочи беременных женщин для исключения ББ рекомендуется проводить как минимум 1 раз на ранних сроках беременности [34]. Экономическая эффективность проводимого скрининга доказана при распространенности ББ уже более 2% [35].

В то же время частота ложноположительных результатов однократного посева мочи может достигать 40%, поэтому для предупреждения неоправданного применения антибиотиков большинство экспертов все же рекомендует проводить повторный забор мочи для микробиологического анализа не ранее чем через 24 ч.

Характерное для беременности повышение pH мочи в результате увеличения концентрации глюкозы, белка и метаболитов стероидных гормонов способствует размножению бактерий и снижает устойчивость уроэпителия к инфекционной инвазии

С другой стороны, однократный микробиологический скрининг может давать и ложноотрицательные результаты. Так, по данным McIsaac et al., при обследовании 1 050 беременных женщин было пропущено более 50% случаев ББ. Более информативным авторы считают обследование в каждом триместре беременности, которое позволяет выявить до 90% случаев ББ [36].

Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования служит правильность забора мочи. Взятие мочи проводят после тщательного туалета наружных половых органов и исключения попадания вагинальных выделений. Среднюю порцию мочи собирают в стерильный контейнер с крышкой в количестве 10–15 мл и доставляют в микробиологическую лабораторию в предельно короткие сроки (1–2 ч).

При использовании специальных контейнеров с питательными средами допускается хранение материала до 48 ч в условиях холодильной камеры. Бактериологический посев мочи, давая представление о качественном и количественном составе микрофлоры, а также ее чувствительности к антибиотикам, все же является достаточно длительным и трудоемким. Кроме того, соблюдение условий хранения и транспортировки исследуемого материала для многих лечебно-профилактических учреждений представляет определенные трудности.

Учитывая вышеизложенное, экспертами Европейского сообщества урологов [26] допускаются 2 уровня (базовый и высокий) стандартов обследования пациентов с ИМП. Базовый уровень возможен в обычной клинической практике, в то время как высокий уровень используется для научных исследований и особых клинических ситуаций, когда необходимо точно определить метод сбора мочи, длительность нахождения мочи в мочевом пузыре, условия хранения и транспортировки анализа, вид возбудителя и его чувствительность к антибиотикам, культивируемые среды и способы оценки микробиологического материала. В обычной клинической практике, при отсутствии условий для культурального метода исследования, постановка диагноза ББ возможна также по данным микроскопии осадка мочи, которая может быть проведена в любой клинической лаборатории.

Микроскопический анализ мочи – один из самых старых (более 6 000 лет) и распространенных диагностических тестов, что связано с простотой сбора материала и его оценки. Он остается «золотым стандартом» начальной диагностики состояния мочевых путей. При наличии клинических признаков ИМП эмпирическое лечение может быть начато только по результатам микроскопии мочевого осадка [37, 38].

Основной лабораторный критерий инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей – пиурия при наличии характерных жалоб обосновывает необходимость назначения антибактериальной терапии (АБТ). В то же время при изолированной пиурии у женщин без симптомов острых ИМП антибактериальное лечение не показано.

Бактериурия при микроскопическом исследовании определяется при выявлении одной и более бактериальных клеток в поле зрения микроскопа, что свидетельствует о наличии в 1 мл мочи не менее 10^5 микроорганизмов. В последние годы появились тест-системы для более точного определения степени бактериурии при стандартном анализе мочи.

Пиурия нередко сочетается с бактериурией. Так, пиурия сочетается с ББ у 32% молодых женщин [39], у 90% – лежащих пожилых больных [40], у 90% – пациентов на гемодиализе [41], 30–75% – после катетеризации мочевыводящих путей [42] и у 70% – больных сахарным диабетом [43].

Частота встречаемости пиурии у беременных с ББ составляет 30–70% [44], вследствие чего некоторые тесты экспресс-диагностики, такие как определение эстеразы лейкоцитов, высоко информативны при острых ИМП,

при бессимптомной инфекции не рекомендуются. Специфичность теста определения эстеразы лейкоцитов при ББ не превышает 50% [45]. Антибактериальная терапия ББ у беременных проводится не зависимо от количества лейкоцитов в моче.

Основной лабораторный критерий инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей – пиурия, которая при наличии характерных жалоб обосновывает необходимость назначения антибактериальной терапии

Несмотря на простоту и доступность микроскопического исследования мочи, его диагностическая значимость при ББ также контрарверсионна. Так, М. Mohammad et al. провели сравнительный анализ микроскопического скрининга мочи на ББ с результатами культурального исследования. Была обследована 1 661 беременная женщина, у 1,9% которых при культуральном исследовании были выделены микроорганизмы в моче в клинически значимой концентрации. При этом микроскопическое исследование показало наличие пиурии у 13,5% беременных, бактериурии – у 22,5%, гематурии – у 2,5%, у 3,5% – соли в моче и у 0,8% – клеток эпителия. Это исследование демонстрирует неспецифичность микроскопической характеристики мочевого осадка, обусловленную контаминацией мочи вагинальными выделениями, и диктует необходимость проведения правильной интерпретации полученных анализов мочи [46].

Для ранней диагностики ИМП используются различные ускоренные методы диагностики: нитритный тест, определение эстеразы лейкоцитов и различные экспресс-системы тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наиболее значимых представителей кишечной группы бактерий.

Нитритный тест основан на превращении нитратов в нитриты под действием грамотрицательных бактерий, присутствующих в моче. При высокой специфичности (92–100%) его чувствительность составляет всего 35–85% [47].

Тест определения эстеразы лейкоцитов, выделяемой при разрушении большого количества лейкоцитов в моче, часто также не приемлем для диагностики ББ у беременных, т. к. большинство случаев ББ протекает без пиурии. Хотя отрицательный результат теста эстеразной активности лейкоцитов практически исключает вероятность диагноза острых ИМП [48].

Сравнительная характеристика специфичности и чувствительности различных тест-методов диагностики при ББ представлена в *таблице 1*.

Эффективной альтернативой бактериологическим исследованиям могут считаться молекулярно-биологические методы идентификации и количественного определения микроорганизмов в моче. По данным отечественного сравнительного исследования культурального и ПЦР-метода определения содержания микроорганизмов в моче, совпадение результатов составило 85,8 и 100% при идентификации доминирующего микроорганизма в образцах с содержанием бактерий от 103 КОЕ/мл [49].

ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

ББ у здоровых *небеременных женщин* спонтанно регрессирует в 73–85% случаев. Риск развития острых ИМП на фоне ББ составляет всего 3–4%. Поэтому при отсутствии жалоб, характерных для острых ИМП, обследование на бактериурию не проводится. Скрининг необходим перед урологическими операциями, а также у женщин с постоянным катетером в мочевыводящих путях [50].

В то же время при диагностированной ББ острые ИМП встречаются более часто. Так, по данным шведского исследования, длившегося 15 лет, у 55% женщин с диагностированной ББ за этот период произошел хотя бы один эпизод острого цистита и у 7,5% – острого пиелонефрита в сравнении с 10 и 0% у женщин без бактериурии [51].

При этом частота развития острых ИМП не зависела от того, получала женщина АБТ ББ или нет. Такие же результаты были получены в проспективном контролируемом исследовании у женщин с ББ после лечения 7-дневным курсом нитрофурантоина в сравнении с плацебо [52]. У получавших АБТ женщин отмечалось значительное снижение частоты острых ИМП в первые 6 мес. в сравнении с получавшими плацебо, но через 1 год эти показатели вновь сравнялись.

В целом исследования показали, что ББ у здоровых молодых *небеременных женщин* повышает риск острых ИМП, но не ассоциирована с тяжелыми неблагоприятными исходами, такими как гипертензия, почечная недостаточность, новообразования в почках и уменьшение продолжительности жизни. АБТ ББ не снижает частоту острых ИМП и эпизодов ББ в будущем, поэтому скрининг и лечение ББ у *небеременных женщин* не рекомендуется.

Таблица 1. Характеристика специфичности и чувствительности различных тест-методов диагностики при ББ

Методы диагностики	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Вероятность диагноза ИМП (%)
Микроскопическое определение бактериурии	81	83	35
Микроскопическое определение лейкоцитурии	73	81	30
Тест для определения нитритов	53	98	75
Тест на активность лейкоцитарной эстеразы	83	78	30

ББ у беременных женщин в 20–30 раз повышает риск развития гестационного пиелонефрита в сравнении с беременными без ББ и ассоциирована с увеличением частоты преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. АБТ ББ достоверно снижает частоту острых ИМП и улучшает перинатальные исходы [53–55].

Опубликованный в 2015 г. кокрейновский обзор 14 рандомизированных исследований с участием 2 000 женщин показал, что антибактериальное лечение ББ в I триместре беременности в сравнении с плацебо или отсутствием лечения достоверно снижает риск развития пиелонефрита (отношение шансов (ОШ) 0,23, 95% ДИ: 0,13–0,41), низкого веса при рождении (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,45–0,93), преждевременных родов (ОШ 0,27, 95% ДИ 0,11–0,62) и персистирующей бактериурии во время родов (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,18–0,53) [56].

По этой причине рутинный скрининг и лечение ББ входит в стандарты обследования всех беременных.

В то же время, мультицентровое проспективное когортное исследование в Нидерландах (2011–2013 гг.) с участием 4 238 женщин показали иные результаты. Микробиологическое исследование мочи проводилось в 16–20 нед. беременности и у 248 выявило ББ. 40 женщин получали нитрофурантоин 2 р/сут в течение 5 дней, 45 – плацебо и 143 – оставались без лечения. Риск развития острого пиелонефрита в группе беременных с ББ при отсутствии лечения составил 3,9 (ОШ 3,9, 95% ДИ 1,4–11,4) в сравнении с беременными без ББ, в то время как отличий в частоте преждевременных родов между группами не выявлено [57].

Несмотря на то, что авторы ставят под сомнение необходимость рутинного скрининга на ББ во время беременности в связи с отсутствием влияния АБТ на показатель преждевременных родов, по нашему мнению, выводы

проведенного исследования свидетельствуют о другом. Скрининг на ББ и АБТ необходимо проводить на самых ранних сроках беременности, не позднее I триместра, что в значительной мере влияет на эффективность профилактики преждевременных родов, возможной только до развития необратимых инфекционных изменений в фетоплацентарном комплексе [58].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ

В клинических рекомендациях Российского общества урологов указано, что решающую роль для результатов лечения ИМП играет *эмпирическая* АБТ, т. е. терапия до получения результатов микробиологического исследования у конкретного пациента. Выбор стартового эмпирического режима терапии должен основываться на данных регионального или национального микробиологического мониторинга с учетом спектра возбудителей мочевой инфекции, их резистентности к антибиотикам и степени безопасности для матери и плода.

Безопасность АБП у беременных

При применении антибактериальных препаратов (АБП) во время беременности необходимо учитывать их безопасность. Большинство антибиотиков проникают через плаценту и некоторые из них могут оказывать неблагоприятное влияние на рост и развитие плода. Распределение основных АБП по категориям Food and Drugs Administration (FDA) представлены в *таблице 2*.

Рекомендуемые схемы АБТ ББ у беременных

Анализ международных рекомендаций по АБТ беременных с ББ показал отсутствие унифицированных стандартов как в выборе препарата, так и длительности его применения. В первую очередь это обусловлено различиями в перечне зарегистрированных АБП между странами и степенью резистентности к ним урологических патогенов.

Для оценки оптимальной длительности АБТ был проведен Кокрановский анализ 8 исследований, включавших 400 беременных с ББ [59]. Во всех исследованиях сравнивалась терапия одной дозой с 4–7-дневными курсами лечения. Хотя качество исследований в целом было невысоким, проведенный анализ не выявил между ними различий эффективности. При этом более длительные курсы сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,91). Опубликованный в 2015 г. метаанализ 13 исследований с участием 1 622 женщин также не выявил существенных различий в частоте преждевременных родов и острого пиелонефрита при лечении ББ однократной дозой антибиотика в сравнении с 4–7-дневным режимом АБТ, при меньшем числе побочных эффектов, меньшей стоимости и лучшей комплаентности пациенток (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,56–0,88) [60].

В *таблице 3* представлены основные рекомендуемые схемы АБТ ББ у беременных.

Для оценки эффективности проводимого лечения рекомендуется проводить повторный посев мочи через

Таблица 2. Распределение АБП по категориям FDA

Антибиотик	Категория FDA	Антибиотик	Категория FDA
Амоксициллин	B	Линезолид	C
Цефалоспорины	B	Триметоприм/сульфаметоксазол	C
Пиперацillin/тазобактам	B	Ципрофлоксацин	C
Азитромицин	B	Левифлоксацин	C
Эритромицин	B	Имипинем/циластатин	C
Меропенем	B	Гентамицин	C
Клиндамицин	B	Кларитромицин	C
Нитрофурантоин	B	Спирамицин	C
Ванкомицин	B	Тобрамицин	D
Фосфомицин	B	Нетилмицин	D
Метронидазол	B	Амикацин	D
Триметоприм	C	Тетрациклин	D

Таблица 3. Схемы АБТ ББ у беременных [26, 30–33]

АБ	Длительность
Фосфомицин	3 г однократно
Цефтибутен (III поколение)	400 мг 24 ч № 5–7
Амоксициллин / клавулановая кислота	1000 мг 12 ч №7
Нитрофурантоин (противопоказан в I и III триместрах)	100 мг 8 ч № 7

1–4 нед. и как минимум 1 раз непосредственно перед родами [26].

Антибиотикорезистентность возбудителей ИМП, по данным Российского многоцентрового исследования «ДАРМИС» (2011)

По данным Российского многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей ИМП («ДАРМИС», 2011), из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* (частота выделения – 65,1%) обладают Фосфомицин (98,3%), нитрофурантоин (97,8%) и цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим) (93,4%). При этом в отношении всех возбудителей семейства Enterobacteriaceae наибольшей активностью для более 90% штаммов обладает только Фосфомицин (91,8%). Нитрофурантоин и цефтибутен были активны в отношении 85,6 и 89,5% штаммов соответственно. Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении всех *E. coli* обладали меропенем и имипенем (устойчивых к ним штаммов выделено не было), также высокой *in vitro* активностью обладали эртапенем (99,8%), амикацин (97,9%), пиперацillin/тазобактам (93,0%), гентамицин (90,1%) и цефалоспорины III–IV поколений. В отношении всех представителей семейства Enterobacteriaceae также наиболее активными были карбапенемы.

Была отмечена высокая степень резистентности возбудителей ИМП к хинолонам и фторхинолонам, которая составила около 10% при неосложненных ИМП и около 20% при осложненных ИМП. Резистентность *E. coli* к данной группе препаратов отмечалась в 15–20% случаях. В результате полученных данных о высокой резистентности возбудителей фторхинолоны и хинолоны не рекомендованы для эмпирической АБТ ИМП.

В последние годы широкое распространение (до 14%) получили уропатогены, продуцирующие большое количество β -лактамаз, что снизило эффективность β -лактамных антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов), аминогликозидов и фторхинолонов. При эмпирической АБТ необходимо использовать АБП, устойчивые к действию микробных β -лактамаз – ингибитор-защищенные пенициллины и цефалоспорины.

Международные эксперты рекомендуют избегать назначения амоксициллина с клавулановой кислотой во второй половине беременности [26, 30–33] в связи с имеющимися данными о повышении риска некротического энтероколита у новорожденных, особенно родившихся преждевременно. В то время как амоксициллин без клавулановой кислоты не ассоциируют с данными рисками [61].

РЕКЛАМА

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

ОДИН ПРИЕМ И ВСЁ В ПОРЯДКЕ!

ГИНЕКОЛОГИЯ

**ПЕРВЫЙ ВЫБОР
ПРИ ОСТРОМ НЕОСЛОЖНЕННОМ
ЦИСТИТЕ***

**НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО**

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА – антибиотик широкого спектра действия для лечения бактериальных инфекций мочевыводящих путей различной локализации:

- Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- Бессимптомная бактериурия;
- Профилактика инфекций мочевыводящих путей после хирургического вмешательства и трансуретральных диагностических исследований.

Основная часть выводится почками – создает высокие концентрации в моче.

Курс лечения 1 день (1 пакетик однократно).

* По данным Национальных рекомендаций

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП - 003099 ОТ 20.07.2015 Г.
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306
Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71

www.esparma.ru
www.esparma-gmbh.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Основным средством для лечения ББ у беременных в странах, где он зарегистрирован, является *Фосфомицин трометамол*. Несмотря на широкое применение препарата с 1988 г., резистентность *E. coli*, как и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, к нему остается очень низкой, при этом отсутствует перекрестная устойчивость с другими антибиотиками, используемыми для лечения ИМП [62].

Фосфомицин показал высокую активность в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов: устойчивых к ванкомицину энтерококков, метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), а также β-лактамаз продуцирующих грамотрицательных бактерий

После однократного приема фосфомицина внутрь максимальные сывороточные концентрации достигаются через 2–2,5 ч. Фосфомицин практически в неизменном виде выводится из организма с мочой путем клубочковой фильтрации, достигая максимальной концентрации в моче через 4 ч после приема. Чувствительность уropатогенных микроорганизмов к минимальной ингибирующей концентрации фосфомицина 32 мг/л составляет 90% [63] и не снижается в течение 8 лет использования препарата в Европе [64]. Фосфомицин не имеет перекрестной резистентности с хинолонами и высокоактивен в отношении β-лактамаз продуцирующих штаммов *E. coli* [65–67].

Эффективность терапии одной дозы Фосфомицина трометамола (3 г) сопоставима с 3–7-дневным применением других АБП. По данным метаанализа 15 сравнительных исследований с участием 2 048 пациентов [68], эффективность терапии составила 85,6 и 86,7% соответственно. При этом общая частота эрадикации возбудителя Фосфомицином трометамолом (84,6%) оказалась значимо ($p < 0,05$) выше, чем при других вариантах терапии (79,6%). Однократный прием Фосфомицина и 5-дневный курс триметоприма (в исследовании участвовало 547

женщин) также характеризовались одинаковой частотой микробиологического выздоровления (83%) [69].

В проспективном исследовании с участием 47 пациентов с инфекцией нижних мочевых путей, вызванных *E. coli*, не было выявлено значительной разницы между Фосфомицином и карбапенемом в клинической и микробиологической эффективности (77,8 и 95,0%, 59,3 и 80,0% соответственно) [70]. У 65 больных острым циститом, ассоциированным с *E. coli*, не было различий в эффективности 2 режимов АБТ: Фосфомицин трометамол 3 г однократно и амоксицилав 500 мг/125 мг 3 р/сут 5–7 дней (92,9 и 83,8% соответственно) [71].

Метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности Фосфомицина показал отсутствие различий эффективности Фосфомицина (клиническое и микробиологическое выздоровление, частота рецидивов) в сравнении с другими АБП при лечении ИМП как у беременных, так и небеременных женщин (ОР 1,00, 95% ДИ 0,98–1,03) при значительно меньшем количестве побочных эффектов (ОР = 0,35, 95% ДИ 0,12–0,97) [72].

Фосфомицин также показал высокую активность в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов: устойчивых к ванкомицину энтерококков, метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), а также β-лактамаз продуцирующих грамотрицательных бактерий [73].

Таким образом, проведенный анализ научной литературы показывает высокую значимость микробиологического скрининга всех беременных на ББ и ее последующего лечения с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений. Высокая активность фосфомицина трометамола в отношении всех основных возбудителей ББ, низкая резистентность к нему уropатогенной микрофлоры, редкое развитие побочных эффектов, удобный режим приема однократной дозы и высокая комплаентность обосновывают рекомендации Европейской ассоциацией урологов по применению Фосфомицина трометамола в качестве первой линии терапии ББ на любом сроке беременности.



ЛИТЕРАТУРА

- Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22: 95–9.
- Bahadi A, El Kabbaj D, Elfazazi H, et al. Urinary tract infection in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010, 21: 342–4.
- Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R, et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162: 24–7.
- Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs*, 2010, 70: 1643–55.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM, Jr. Predictors of urinary tract infection at the first prenatal visit. *Epidemiology*, 1999, 10: 282–7.
- Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM, Jr, et al. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation. *J Perinatol*, 1999, 19: 488–93.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R, et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162: 24–7.
- McCormick T, Ashe RG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *The Obstetrician and Gynaecologist*, 2008, 10: 156–162.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am*, 2007, 34: 1–6.
- Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs*, 2010, 70: 1643–55.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(Suppl. 2): 50–7.
- Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R, et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162: 24–7.
- Gravett MG, Martin ET, Bernson JD, et al. Serious and lifethreatening pregnancy-related infections: opportunities to reduce the global burden. *Plos Med*, 2012, 9: e1001324.

17. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*, 2002, 113: 5-13.
18. MazorDray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22: 124-32.
19. Bolton M, Horvath DJ, Li B et al. Intrauterine growth restriction is a direct consequence of localized maternal uropathogenic *Escherichia coli* cystitis. *Plos ONE*, 2012, 7: 1-9.
20. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, et al. *Escherichia coli* bacteriuria in female adults is associated with the development of hypertension. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(4): e304-307.
21. Chen YK, Chen SF, Li HC, Lin HC. No increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with urinary tract infections: a nationwide population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(7): 882-888.
22. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR*, 2010, 59: 1-31.
23. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2007, 47: 513-5.
24. Палагин И.С., Сухоруков А.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2012, 14(4): 280-302.
25. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(5): e103-e120.
26. Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H et al. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology, 2013. <http://uroweb.org/wp-content>.
27. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.10.2012 г. №572 н.
28. Клинические рекомендации РОАГ. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 350-366.
29. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синяков Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Национальные рекомендации Российского общества урологов. Москва, 2013. 62 с.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2008 Mar. 10 p. (ACOG practice bulletin, no. 91).
31. Infectious Diseases Society of America/ European Society for Microbiology and Infectious Diseases (IDSA/ESMI). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011 Mar, 52(5): e10320.
32. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010 Nov, 32(11): 108290.
33. South Australian Perinatal Practice Guidelines urinary tract infections in pregnancy 2011workgroup at: cywhs.perinatalprotocol@health.sa.gov.au.
34. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America, American Society of Nephrology, American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 643-654.
35. Wadland WC, Plante DA. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. A decision and cost analysis. *J Fam Pract*, 1989, 29: 372-376.
36. McIsaac W, Carroll J, Biringir A et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2005, 27(1): 20-24.
37. Patel H. The abnormal urinalysis. *Pediatr. Clin. N. Am.*, 2006, 53: 325-337.
38. Echeverry G, Hortin G, Rai A. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. In: *The Urinary Proteome: Methods and Protocols* (1st Edition). Rai A (Ed.). Humana Press, NY, USA, 1-12 (2010).
39. Hooton TM, Scholees D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med*, 2000, 343: 992-7.
40. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997, 11:647-62
41. Chaudhry A, Stone WJ, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kid Dis*, 1993, 21: 180-3.
42. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control*, 1985, 13: 154-60.
43. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GM. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis*, 1995, 21: 316-22.
44. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA*, 1993, 270: 1971-4.
45. Pfaller MA, Koontz FP. Laboratory evaluation of leukocyte esterase and nitrite tests for the detection of bacteriuria. *J. Clin. Microbiol.*, 1985, 21(5): 840-842.
46. Mohammad M, Mahdy Z, Omar J, Maan N, Jamil M. Laboratory aspects of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2002, 33(5): 575-580.
47. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM et al. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA*, 1993, 270(16): 1971-1974.
48. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am. Fam. Physician.*, 2011, 83(4): 409-415.
49. Хуснутдинова Т.А., Савочкина Ю.А., Шипицына Е.В., и др. Применение количественной мультиплексной ПЦР в реальном времени для выявления возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин. *Педиатр*, 2014, V(3): 37-41.
50. Schiøtz H, Tanbo T. Postoperative voiding, bacteriuria and urinary tract infection with Foley catheterization after gynecological surgery. *Acta Obstet. Gynecol.*, 2006, 85: 476-481.
51. Tencer J. Asymptomatic bacteriuria-a long term study. *Scand Jour Urol Nephrol*, 1988, 22: 31-4.
52. Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al. Asymptomatic bacteriuria in the non-pregnant woman. II. Response to treatment and follow-up. *BMJ*, 1969, 1: 804-6.
53. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Aug 7, 8: CD000490.
54. Gratacos E, Torres P-J, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis*, 1994, 169: 1390-2.
55. Uncu Y, Uncu G, Esmer A, Bilgel N. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2002, 29: 281-5.
56. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Aug 7, 8: CD000490.
57. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(11): 1324.
58. Lamont RF. Preterm Labour Prevention Clinics. *BJOG*, 2014, 121(10): 1317-8.
59. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD000491.
60. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 11: CD000491.
61. Kenyon S, Boulvain M. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochr Database Syst Rev*, 2010, (8): CD001058.
62. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 22(Suppl 20): 79-83.
63. Fosfomycin Trometamol. Product Monograph. Milan, Springer Healthcare Italia, 2012.
64. Kahlmeter G, Poulsen HO: Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39: 45-51.
65. Hosbul T, Ozyurt M, Baylan O, Bektore B, Ardic N, Ceylan S, et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections (in Turkish). *Mikrobiyol Bul*, 2009, 43: 645-649.
66. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S: Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 62-65.
67. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al: Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 1897-1902.
68. Lecomte F, Allaert FA. Single dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin*, 1997, 19: 399-404.
69. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D et al. A comparison between single dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*, 1998, 10: 39-47.
70. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H et al. Carbapenem versus fosfomycin trometamol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *Journal of Chemotherapy*, 2010, 22: 355-7.
71. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168: 1897-902.
72. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, 65(9): 1862-1877.
73. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29: 127-42.

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН

С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

На основании анализа существующих международных и отечественных рекомендаций представлен обобщенный алгоритм прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Даны рекомендации по выявлению и коррекции основных этиологических факторов невынашивания с целью профилактики повторных потерь беременности и других акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова:

*прегравидарная подготовка
невынашивание беременности
прогестерон*

Невынашивание беременности является универсальным ответом материнского организма на воздействие любых неблагоприятных факторов.

Невынашивание беременности – это самопроизвольное прерывание беременности от зачатия до 37 нед., считая с первого дня последней менструации.

Оно подразделяется на ранние потери беременности (самопроизвольный (спорадический) привычный выкидыш) и преждевременные роды. В обновленных зарубежных рекомендациях *самопроизвольным выкидышем* называется самопроизвольное прерывание беременности до 20 нед. (включая анэмбрионию). *Привычный выкидыш* – это самопроизвольное прерывание беременности до 20 нед. два и более раза подряд [1–3]. Ранее принятые критерии, включающие не менее 3 выкидышей, пересмотрены вследствие сопоставимой частоты (около 30%) повторного выкидыша после 2 и 3 потерь беременности [4]. Российская ассоциация акушеров-гинекологов рекомендует считать привычным выкидышем 3 и более потерь беременности до 22 нед., но дополнительное обследование проводить уже после второго [5]. *Преждевременными называют роды*, наступившие в сроки беременности от 22 до 36 нед. 6 дней, начиная с первого дня последней менструации при регулярном менструальном цикле (МЦ).

Основная цель прегравидарной подготовки, которая необходима абсолютно всем женщинам репродуктивного возраста, – это планирование беременности в период наилучшей готовности к зачатию и вынашиванию беременности. Преконцепционная оценка факторов риска и их своевременная коррекция является основным условием предотвращения акушерских и перинатальных осложнений [7, 8].

Основные этапы прегравидарной подготовки. На первом этапе прегравидарной подготовки необходимо опре-

делить состояние здоровья будущих родителей с помощью сбора анамнеза, физикального обследования и лабораторного скрининга. На втором этапе проводятся профилактические мероприятия, включающие планирование беременности, коррекцию образа жизни, питания, веса, физической активности, отказ от вредных привычек, исключение стрессов и дотацию витаминов с микроэлементами (фолиевая кислота, йод, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты) [7]. При этом эффективность рутинного применения *мультивитаминных комплексов* в снижении риска как ранних, так и поздних потерь беременности не доказана (относительный риск (ОР) 1,04, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,14) [9]. *Белково-энергетические пищевые добавки* также не рекомендованы до и во время беременности, потому что приводят к излишнему набору массы тела и повышению риска невынашивания. Доказано, что только сбалансированное питание и умеренные физические нагрузки обеспечивают благоприятное течение беременности и нормальное развитие плода [10].

Невынашивание беременности является универсальным ответом материнского организма на воздействие любых неблагоприятных факторов

У женщин с гинекологическими и соматическими заболеваниями проводятся дополнительные лечебно-профилактические мероприятия по предотвращению или минимизации их негативного влияния на планируемую беременность.

1. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С РАННЕЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Самопроизвольным выкидышем заканчивается каждая четвертая желанная беременность. Частота привычного выкидыша составляет 0,6–2,3%. При этом фиксируют только клинически диагностированные беременности с помощью гистологического или ультразвукового исследо-

вания. Доклинические беременности, в т. ч. установленные с помощью теста на хорионический гонадотропин, учитывать не рекомендуется [1–3]. Объем диагностических и лечебно-профилактических мероприятий обусловлен характером предшествующих потерь беременности.

У молодых здоровых женщин с одной ранней потерей беременности прегравидарная подготовка проводится в соответствии с общими рекомендациями

А. Прегравидарная подготовка женщин со спорадическим выкидышем в анамнезе.

У молодых здоровых женщин с одной ранней потерей беременности прегравидарная подготовка проводится в соответствии с общими рекомендациями.

Данные рекомендации обусловлены этиологией раннего прерывания беременности и репродуктивным прогнозом. Большинство ранних спорадических потерь ассоциированы с хромосомными аномалиями плода и не являются признаком стойкого неблагополучия в организме матери. Прогноз последующей беременности после одного спорадического выкидыша у большинства (70–80%) молодых здоровых женщин благоприятный. Хотя у женщин старше 40 лет этот показатель снижается до 30% [6]. Причина половины самопроизвольных выкидышей остается неизвестной, но каждая последующая потеря ухудшает прогноз на 5–10% [2].

Б. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием в анамнезе.

Как известно, привычный выкидыш полиэтиологичен. В структуре причин выделяют генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные и тромбофилические факторы. Негативную роль играет курение, алкоголь, прием наркотических средств, низкий социально-экономический статус, недостаток массы тела, ожирение и стресс [2]. Прегравидарная подготовка проводится в целях исключения или минимизации их неблагоприятного воздействия на будущую беременность. К сожалению, вероятность рождения живого ребенка у женщин с привычным выкидышем даже после тщательного обследования и подготовки к беременности составляет не более 60% [11].

Генетическое обследование

Неснижающаяся частота пороков развития и хромосомных аномалий у плода в нашей стране свидетельствует как об отсутствии периконцепционных профилактических программ (в т. ч. дотации фолатов), так и недостаточном генетическом консультировании будущих родителей.

По данным международных исследований, частота *аномального кариотипа у супружеской пары* с привычным невынашиванием беременности составляет 3–5% в сравнении с 0,7% в общей популяции [13], и у 13% таких пар выявляются хромосомные аномалии у плода [14]. Хотя более часто (50%) они встречаются при спорадическом выкидыше и преимущественно у родителей с нормаль-

ным кариотипом. Нарушение деления и повреждение хромосом происходит на этапах оогенеза, сперматогенеза и/или эмбриогенеза и приводит к *анэуплоидии* у плода. Наиболее распространены среди них трисомии (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса) и моносомии (синдром Шерешевского – Тернера) [15–17].

Международные эксперты рекомендуют проводить кариотипирование остатков плодного яйца всем женщинам начиная со второго самопроизвольного выкидыша и при положительном тесте обследовать кариотип родителей [1–3]. По нашему мнению, данные методы должны заменить существующий в нашей стране рутинный гистологический скрининг, который подтверждает только факт потери беременности и не содержит прогностической значимости.

Для предупреждения ранних потерь беременности, обусловленных хромосомными аномалиями и пороками развития у плода, необходима прегравидарная подготовка будущих родителей, которая включает изменение образа жизни, коррекцию питания, исключение профессиональных вредностей, вредных привычек и прекоцепционный курс фолиевой кислоты.

Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов

Анатомические нарушения женских репродуктивных органов вызывают 10–15% случаев невынашивания беременности [18]. Доказано, что хирургические вмешательства по поводу перегородки в матке, внутриматочных синехий, полипов и миом, деформирующих полость матки, значительно улучшают прогноз последующей беременности [19].

Для предупреждения ранних потерь беременности, обусловленных хромосомными аномалиями и пороками развития у плода, необходима прегравидарная подготовка будущих родителей, которая включает изменение образа жизни, коррекцию питания, исключение профессиональных вредностей, вредных привычек и прекоцепционный курс фолиевой кислоты

Исключение иммунных факторов невынашивания

Всем женщинам с привычным невынашиванием проводится лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома.

При обнаружении сывороточных антител к фосфолипидам: волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину (дважды с перерывом 12 нед.) – назначается комбинация низкомолекулярного гепарина с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что наполовину уменьшает риск повторной потери беременности [20]. Дополнительный прием *преднизолона* не улучшает прогноз беременности, повышая при этом риск гестационной гипертензии и сахарного диабета (СД) [21].

Эффективность *иммуномодулирующей терапии* (внутривенный иммуноглобулин, гранулоцит-стимулирующий

фактор, иммунизация лейкоцитами мужа и др.) до и во время беременности, несмотря на обнадеживающие результаты ряда исследований, пока является не доказанной [22]. В то же время внутривенная иммуноглобулиноterapia в прегравидарном периоде может улучшить прогноз у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе [23]. Целесообразность более широкого иммунологического обследования, включающего HLA-типирование, антиспермальные антитела, цитокиновый профиль, не доказана [1].

Прямой связи инфекционно-воспалительных заболеваний с привычным невынашиванием не выявлено, поэтому углубленное инфекционное обследование данной группы пациенток не рекомендуется

Наследственные тромбофилии

Наследственные тромбофилии (мутация Лейдена, гена протромбина, дефицит антитромбина III, полиморфизм генов протеина C и S), по данным многочисленных международных исследований, не увеличивают риск венозной тромбоэмболии при беременности и не повышают риск акушерских осложнений, за исключением женщин с тромбофилическими осложнениями и/или у ее ближайших родственников [24–26]. При отсутствии тромбозов в анамнезе, в т. ч. у ближайших родственников, генетический скрининг не проводится [27, 28].

Полиморфизм генов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR) не ассоциирован с риском тромбозов как у беременных, так и небеременных и в настоящее время исключен из группы наследственных тромбофилий [28, 29]. Риск тромбофилических и акушерских осложнений повышается только при выявлении гипергомоцистеинемии, возникающей в результате нарушения метаболизма фолатов у женщин с полиморфизмом генов фолатного цикла.

Результаты масштабного анализа (Hordaland Homocysteine Study) 14 415 беременностей у 5 883 женщин показали достоверное увеличение частоты преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела при сывороточной концентрации гомоцистеина > 9 мкмоль/л, причем в прямой корреляции со степенью его повышения [30]. Терапия гипергомоцистеинемии основана на восполнении недостатка фолатов в организме. Наиболее эффективно это происходит при совместном назначении фолиевой кислоты с витаминами B_6 и B_{12} , регулирующих работу ферментов фолатного цикла [31]. Целесообразность прегравидарного скрининга гипергомоцистеинемии обсуждается, т. к. фолиевая кислота (основной способ снижения уровня гомоцистеина) рекомендована всем женщинам, планиующим беременность.

Инфекционные факторы

Роль инфекционных факторов при спорадическом выкидыше [32] и преждевременных родах абсолютно доказана [33]. В то же время прямой связи инфекционно-воспалительных заболеваний с привычным невынашиванием не выявлено, поэтому углубленное инфекционное

обследование данной группы пациенток не рекомендуется [1]. Проводится стандартный лабораторный скрининг инфекций, передаваемых половым путем, с помощью молекулярно-биологического исследования отделяемого женских половых органов и определение сывороточных антител к бледной трепонеме, вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатита В и С, краснухе и токсоплазме.

Особенно важным перед планированием беременности является коррекция вагинального микробиоценоза. По данным проф. Б.Л. Гуртового [34], у женщин с бактериальным вагинозом в 3–4 раза чаще встречаются преждевременные роды, в 5–7 раз – послеродовой эндометрит, а также повышен риск спорадического выкидыша и внутриутробного инфицирования [33].

Эндокринные факторы

Своевременное выявление и коррекция заболеваний эндокринных органов – один из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения.

Гиперпролактинемия. Высокие концентрации (>550 мЕд/л (25 нг/мл) пролактина ингибируют секрецию прогестерона, приводя к недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), нарушению фолликулогенеза и бесплодию. В случаях оплодотворения гиперпролактинемия нарушает развитие эмбриона, его имплантацию и дальнейшее развитие беременности. Назначение агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин) в прекоцепционный период существенно снижает риск невынашивания беременности, при этом не влияет на формирование органов и систем у плода [35–37].

Своевременное выявление и коррекция заболеваний эндокринных органов – один из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения

Заболевания щитовидной железы. Скрининговым методом определения функции щитовидной железы является сывороточный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) натошак, который при планировании беременности у женщин с привычным невынашиванием должен находиться в пределах 0,1–2,5 мЕд/л. Повышение уровня ТТГ, свидетельствующее о гипофункции щитовидной железы, повышает риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов и нейрокогнитивных расстройств у новорожденного. При обнаружении антитиреоидных антител, которые самостоятельно могут блокировать овуляцию, приводить к бесплодию и ухудшать прогноз уже наступившей беременности, заместительную терапию левотироксином необходимо начинать уже при уровне ТТГ > 2 мЕд/л. Данная тактика снижает аутоиммунную реактивность беременной, риск невынашивания и внутриутробного повреждения щитовидной железы у плода. Гиперфункция щитовидной железы также увеличивает риск акушерских и перинатальных осложнений. При концентрации ТТГ $< 0,1$ мЕд/л в сочетании с высоким

уровнем свободного тироксина (T_4) в крови своевременно назначенное лечение улучшает течение и исход будущей беременности [38, 39].

НЛФ – центральное звено патогенеза привычного невынашивания беременности

Сахарный диабет. Компенсированный СД практически не влияет на прогноз беременности, тогда как декомпенсированный значительно повышает риск самопроизвольного аборта, преждевременных родов и макросомии у плода. Кроме того, в сочетании с другими факторами риска, характерными для больных СД (избыточная масса тела, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз) еще более ухудшается прогноз вынашивания беременности и рождения здорового ребенка. Для снижения риска акушерских и перинатальных осложнений детальное обследование женщины и подбор адекватных методов стабилизации уровня гликемии необходимо проводить в прегравидарном периоде совместно с врачами смежных специальностей [40–42].

Синдром поликистозных яичников. У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) около 40% беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем и не менее часто встречается ановуляторное бесплодие. Нарушение репродукции при СПКЯ обусловлено взаимодействием множества факторов: гиперандрогенией, ожирением, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня лютеинизирующего гормона и недостаточностью рецепторов в эндометрии [43–46]. Основа прегравидарной подготовки при СПКЯ – восстановление двухфазного МЦ. С этой целью назначают заместительную гормональную терапию, в т. ч. гормональные контрацептивы (для получения ребаунд-эффекта), гестагены во вторую фазу цикла, индукцию овуляции или используют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). При инсулинорезистентности показана коррекция питания, физических нагрузок, прием метформина [45, 46]. У женщин с СПКЯ в два раза чаще, чем в популяции, регистрируются нарушения фолликулярного цикла и гипергомоцистеинемия, что обосновывает назначение фолиевой кислоты [47, 48]. В последние годы появились обнадеживающие результаты сочетанного применения фолиевой кислоты с мио-инозитолом (витамином В8) в прогнозе наступления беременности [49].

Эндометриоз, одна из распространенных причин бесплодия, значительно реже ассоциируется с невынашиванием беременности. При эндометриозе могут повреждаться все звенья репродукции: оогенез, сперматогенез, эмбриогенез и рецепторная активность эндометрия [50]. Рекомендации по прегравидарной подготовке зависят от распространенности патологического процесса и выраженности клинических проявлений. Они включают медикаментозное и – по показаниям – хирургическое лечение. При этом следует избегать методов полного гормонального подавления яичников (за исключением процедур ВРТ). Во многих случаях отказ от выжидательной

тактики и использование гонадотропинов для стимуляции овуляции значительно улучшают прогноз беременности [51].

Недостаточность лютеиновой фазы

Нарушение образования или функции желтого тела, сопровождаемое снижением выработки прогестерона и формированием неполноценного эндометрия, называется *недостаточностью лютеиновой фазы*.

Циклическая секреция эстрогенов и прогестерона является основой морфологических и физиологических изменений эндометрия, создающих условия для имплантации эмбриона и развития беременности. Вслед за пиковой секрецией эстрогенов в первую фазу МЦ, способствующей пролиферации клеток эндометрия и стимуляции фолликулогенеза, во вторую фазу цикла происходит активация синтеза прогестерона желтым телом яичника, который приводит к секреторной трансформации и децидуализации эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Регулирует развитие желтого тела преовуляторная секреция эстрогенов, недостаток которых нарушает фолликулогенез, созревание ооцитов, пролиферацию эндометрия и снижает качество желтого тела [52–54].

Причины НЛФ у женщин репродуктивного возраста многообразны. НЛФ ассоциируется с недостаточным питанием, ожирением, чрезмерной физической нагрузкой, стрессом, возрастом, СПКЯ, эндометриозом, дисфункцией коры надпочечников, заболеваниями щитовидной железы, гиперпролактинемией, СД, использованием ВРТ, а также возникает в послеродовом периоде. Отмечается неблагоприятное воздействие на органы репродуктивной системы ряда лекарственных средств, радиации, алкоголя, курения, употребления наркотиков. Кроме того, НЛФ может иметь идиопатический характер [54, 55].

Универсальной рекомендацией при НЛФ является идентификация и коррекция всех возможных неблагоприятных факторов и восполнение недостаточности прогестерона во вторую фазу МЦ

НЛФ – центральное звено патогенеза привычного невынашивания беременности

В то же время общепризнанных методов диагностики НЛФ не существует. Проводить рутинную биопсию эндометрия с оценкой морфологических изменений не рекомендуется вследствие технических трудностей (диагноз устанавливается только после биопсии эндометрия в двух МЦ) и большой вариабельности получаемых результатов [55]. Исследование сывороточного уровня прогестерона малоинформативно как в диагностике НЛФ, так и для оценки прогноза беременности. Вследствие импульсной секреции его концентрация в крови может варьировать в десятки раз. Кроме того, существует недостаточная корреляция между уровнем прогестерона в системном кровотоке и эндометрии. Низкий сывороточный уровень прогестерона при беременности может быть не только

маркером угрозы ее прерывания, но и следствием патологии плода, в т. ч. анэмбрионии [1, 2, 54].

Универсальной рекомендацией при НЛФ является идентификация и коррекция всех возможных неблагоприятных факторов и восполнение недостаточности прогестерона во вторую фазу МЦ.

Прогестерон играет первостепенную роль в развитии беременности. Он обеспечивает рост, развитие и васкуляризацию матки, обладает токолитическим действием, поддерживая матку в расслабленном состоянии на протяжении всего периода беременности за счет снижения чувствительности миометрия к окситоцину, блокирования адренергических рецепторов и подавления синтеза простагландинов [52, 57]. Кроме того, прогестерон стимулирует лимфоциты к синтезу прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF). PIBF обеспечивает иммунную толерантность к беременности за счет подавления активности цитотоксических NK-клеток и поддержания цитокинового баланса. Снижение уровня прогестерона снижает выработку PIBF и стимулирует иммунный ответ со стороны матери. В результате увеличивается количество провоспалительных цитокинов, активизируются клеточные фосфолипазы и каскад реакций синтеза простагландинов, являющихся триггерами созревания шейки матки и прерывания беременности [58].

Наиболее значима прогестероновая поддержка в период прегравидарной подготовки. Полноценная секреторная трансформация эндометрия и инвазия трофобласта с последующим формированием адекватно функционирующей плаценты является основным предиктором благоприятного течения и исхода беременности

Недостаток прогестерона приводит к неонатальным осложнениям, в первую очередь обусловленным недоношенностью. Он отражается на внутриутробном развитии ребенка: нарушается синтез фетальных стероидов – эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов [59], снижается нейротективный эффект, что может сказаться на половой дифференцировке мозга у плода [60], повышается риск аутизма [61] и аллергических заболеваний у новорожденного [62].

Несмотря на то что патогенетические эффекты прогестерона хорошо изучены и определена его роль как «главного гормона беременности», потребовалось около 20 лет для доказательства клинической эффективности его синтетических аналогов в улучшении репродуктивного здоровья. Все синтетические прогестагены производятся из натурального сырья – сои или ямса, но отличаются по химической структуре. Сегодня рекомендованы к использованию во время беременности только 2 из них – *микронизированный прогестерон* и *дидрогестерон*.

Микронизированный прогестерон по химической структуре и свойствам идентичен эндогенному прогестерону. В организме он превращается в функционально

выраженные активные метаболиты, обуславливающие, кроме гестагенного, анксиолитического, токолитического, антиальдостеронового и антиандрогенного действия [63]. Кроме того, метаболит прогестерона 5 α -прегненолон обеспечивает нейротективное действие и половую дифференцировку мозга в период внутриутробного развития ребенка [64].

При пероральном приеме всасываемость микронизированного прогестерона значительно снижается, а увеличение дозировки может вызывать побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота и сонливость [1]. Наиболее эффективно периконцепционное *вагинальное* применение микронизированного прогестерона. В результате быстрой абсорбции прогестерона слизистой оболочкой влагалища и шейки матки уже через 1 ч после введения создается максимальная концентрация в тканях репродуктивных органов, значительно превышающая таковую в сыворотке крови, что вызывает преимущественно локальные эффекты в эндо- и миометрии как на прегравидарном этапе, так и во время беременности [65, 66]. Следует отметить, что кровотечение из половых путей, так же как и воспалительная реакция слизистой влагалища и шейки матки, не нарушает всасывание микронизированного прогестерона и не является противопоказаниями для его применения.

Дидрогестерон является ретропрогестероном, который структурно и фармакологически близок эндогенному гормону. Его получают путем ультрафиолетовой обработки прогестерона, что в 2 раза повышает его биодоступность. После перорального приема дидрогестерон метаболизируется в печени и превращается в единственный активный метаболит 20-дигидродидрогестерон. Он высокоселективен к прогестероновым рецепторам, поэтому не обладает андрогенными, эстрогенными и глюкокортикоидными свойствами [63]. В то же время, несмотря на высокую биодоступность, влияние дидрогестерона на секреторную трансформацию эндометрия при подготовке к беременности уступает вагинальному микронизированному прогестерону. Вагинальный прогестерон обеспечивает адекватную секреторную трансформацию эндометрия в 83% случаев, тогда как дидрогестерон – всего в 17% [66]. Недостаточно подготовленный эндометрий снижает вероятность имплантации и сохранения беременности. Поэтому препаратом выбора при подготовке к беременности считается микронизированный прогестерон. Большинство практикующих врачей в клиниках, осуществляющих экстракорпоральное оплодотворение (408 центров в 82 странах), при использовании ВРТ подавляющему большинству (77%) своих пациенток назначают именно вагинальную форму прогестерона [67].

Другие синтетические прогестагены (левоноргестрел, дезогестрел, дроспиренон и др.), входящие в состав гормональных контрацептивов и заместительной менопаузальной терапии, при беременности не применяются [63]. Широко используемые ранее внутримышечные инъекции масляного раствора *17-оксипрогестерона капроата (17-ОПК)* также не рекомендуются беременным.

Проведенные в последние годы исследования показали неэффективность 17-ОПК как в профилактике, так и лечении угрозы прерывания беременности [68–70]. Более того, с ним ассоциируют увеличение частоты самопроизвольных выкидышей, сверхранных преждевременных родов, перинатальной смертности и гестационного диабета [70, 71].

Рутинный прием прогестерона во вторую фазу МЦ до наступления беременности и на протяжении первых 8–10 нед. после зачатия рекомендуется всем женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе

Длительность применения прогестерона

Рутинный прием прогестерона во вторую фазу МЦ до наступления беременности и на протяжении первых 8–10 нед. после зачатия рекомендуется всем женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе [1, 2].

Количество МЦ с прогестероновой поддержкой лютеиновой фазы не ограничено и определяется индивидуально. После наступления беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе рекомендуется продолжать прием прогестерона не менее 8–10 нед. [1, 2]. Систематический обзор 14 исследований с участием 2 158 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе показал достоверное снижение риска повторной потери беременности после периконцепционного применения прогестерона при отсутствии различий в частоте побочных явлений со стороны матери и плода в сравнении с плацебо или отсутствием лечения [72]. Метаанализ А. Coomarasamy et al. [73], объединивший 225 беременных с привычным невынашиванием в анамнезе, также продемонстрировал высокую эффективность (ОР 0,46; 95% ДИ 0,23–0,93) в снижении частоты повторного выкидыша профилактического применения прогестерона в I триместре.

В то же время опубликованные в 2015 г. результаты обследования 1 568 беременных с тремя и более выкидышами в анамнезе показали неэффективность *профилактической* прогестероновой поддержки, начатой после клинической диагностики беременности, которая, как правило, происходит между 3 и 6 нед. после зачатия. Отсутствие прегравидарного этапа в прогестероновой профилактике не снижает частоту повторного выкидыша в сравнении с плацебо [74]. Из полученных данных можно заключить, что наиболее значима прогестероновая поддержка в период прегравидарной подготовки. Полноценная секреторная трансформация эндометрия, обеспечиваемая применением вагинального прогестерона, и инвазия трофобласта с последующим формированием адекватно функционирующей плаценты является основным предиктором благоприятного течения и исхода беременности. Без прегравидарной подготовки рутинное *профилактическое* применение прогестерона на ранних сроках беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе не снижает акушерские потери.

В противоположность этим данным *терапевтическое* использование прогестерона при угрозе прерывания в ранние сроки беременности значительно улучшает ее прогноз, о чем свидетельствует целый ряд опубликованных в последние годы метаанализов и кокрейновских обзоров [75–77].

II. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В АНАМНЕЗЕ

Значимость проблемы преждевременных родов определяется не только потерей желанной беременности, но и неблагоприятными перинатальными исходами. При частоте преждевременных родов около 10% от общего числа родов с ними ассоциировано $\frac{3}{4}$ перинатальных смертей и большинство случаев неонатальных заболеваний, которые впоследствии приводят к серьезным физическим, психологическим и экономическим затратам [78].

Отмечается выраженная зависимость между преждевременными родами в анамнезе и преждевременными родами при последующей беременности. Оцениваемый риск составляет 22,5%, что в 2,5 раза выше в сравнении с отсутствием преждевременных родов в анамнезе [79]. Поэтому основная цель прегравидарной подготовки – это профилактика *повторных* преждевременных родов. Наряду с общими изложенными выше рекомендациями, наиболее важными в этом отношении считаются:

1. Предупреждение беременности после 35 лет, которая ассоциирована с высокой частотой перинатальных и акушерских осложнений, в т. ч. увеличением риска материнской смертности, пороков развития и хромосомных аномалий у плода [80].

2. Соблюдение интергенетического интервала (периода между зачатием и предыдущими родами) не менее 18 мес. По данным популяционных и рандомизированных исследований, короткий промежуток (<18 мес.) между беременностями значительно повышает риск преждевременных родов, низкого веса при рождении, материнской и неонатальной заболеваемости, врожденных аномалий у плода и перинатальной смертности [17, 81–83].

Анализ результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований показывает, что для профилактики повторных преждевременных родов неэффективны: усиленный антенатальный уход, госпитализация, постельный режим, применение мультивитаминных комплексов и белково-энергетических добавок [84, 85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы невынашивания беременности определяется ее полиэтиологичностью и вследствие этого отсутствием универсальных алгоритмов по предотвращению повторных неблагоприятных исходов. Как показывает анализ многочисленных международных исследований, безальтернативный путь снижения акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин – прегравидарная подготовка. Только прекоцепционное выявление и коррекция всех возможных фак-

торов риска (образа жизни, питания, вредных привычек, соматических и гинекологических заболеваний) с обязательной дотацией фолиевой кислоты обеспечивают наступление беременности в период максимального здоровья и значительно улучшают ее прогноз. У женщин

с привычным невынашиванием и/или преждевременными родами в анамнезе дополнительная прогестероновая поддержка прегравидарного этапа и первых 10 нед. беременности достоверно снижает риск повторных потерь беременности.



ЛИТЕРАТУРА

- Berghella V. Early pregnancy loss: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines*. Second Edition. New York: CRC Press, 2012: 142-149.
- Howard JA. Carp. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. Second edition. New York: CRC Press; 2015: 1-16.
- American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1103-11.
- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*, 2010, 93: 1234-43.
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 62-104.
- Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A et al. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med*, 2011: 29: 463-9.
- Berghella V. Preconception care: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines*. 2nd Edition. Ed. by Berghella V. 2012: 1-11.
- Jack BW, Culpepper L, Babcock J et al. Addressing preconception risks identified at the time of a negative pregnancy test: a randomized trial. *J Fam Pract*, 1998, 47: 33-38.
- Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 1: CD004073.
- Ota E, Hori H, Mori R et al. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6: CD000032.
- Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? *Obstet Gynecol*, 2012, 119: 37-43.
- Boué A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural arrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn.*, 1984, 4: 45-67.
- Grati FR, Barlocco A, Grimi B et al. Chromosome abnormalities investigated by non-invasive prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A: 1434-42.
- Carp HJA, Feldman B, Oelsner G et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 2004, 81: 1296-301.
- Werner M, Reh A, Grifo J et al. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29: 817-20.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 2012, 27: 2297-303.
- Chen I, Jhangri GS, Chandra S. Relationship between interpregnancy interval and congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(6): 564.e18.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 2011, 29: 514-21.
- Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study. *Fertil Steril*, 2013, 99: 1916-22.
- Ziakos PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 1256-62.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*, 1997, 337: 148-53.
- Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *The Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2006: CD000112.
- Hutton B, Sharma R, Fergusson D et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: A systematic review. *BIOG*, 2007, 114: 134-42.
- Silver R, Zhao Y, Spong Y et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 14-20.
- Said JM, Higgins J, Moses E et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 5-13.
- Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard O et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort. *PLoS ONE*, 2014, 9(5): e96495.
- Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2011, 118: 730-40.
- Airolidi JA. Inherited thrombophilia: in book *Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines*. 2nd Edition. Ed. by Berghella V. 2012: 207-2014.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice bulletin No. 113. *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 212-222.
- Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 962-968.
- Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369: 1876-82.
- Penta M, Lukic A, Conte MP et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. *New Microbiol*, 2003, 26: 329-37.
- Bothuyn-Queste E et al. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2012, 41(3): 262-270.
- Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воронаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Трида-Х, 2004. 176 с.
- Colao A et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clinical Endocrinology*, 2008, 68: 66-71.
- Melmed F et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*, 2013.
- Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ). Гиперпролактинемия, 2013.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol*, 2007, 66: 309-21.
- Soldin OP, Chung SH, Colie C. The Use of TSH in Determining Thyroid Disease: How Does It Impact the Practice of Medicine in Pregnancy? *J Thyroid Re*, 2013: 148-157.
- Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 104: S20-4.
- Ramin N, Thieme R, Fischer S et al. Maternal diabetes impairs gastrulation and insulin and IGF-I receptor expression in rabbit blastocysts. *Endocrinology*, 2010, 151: 4158-67.
- Gutaj P, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E et al. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn*, 2013, 123: 21-8.
- Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 133.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 2. *Endocr. Pract.*, 2015, 21(12): 1415-1426.
- Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав России, 2015. 22 с.
- Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5, 2012. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 2012. 14 p.
- Qi Q et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome. *Chin. J. Med. Genet.*, 2015, 32(3): 400-404.
- Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: Role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One*, 2013, 8: e64446.
- Kamenov Z. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31(2): 131-5.
- Lessey DA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 2011, 96: 522-529.
- Johnson NP, Hummelshoj L for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*, 2013, 28(6): 1552-1568.
- Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 357: 108-18.
- Bergquist A, Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometrial tissue and endometrium: Comparison of different cycle phases and ages. *Hum Reprod*, 1993, 8: 2211-7.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА

У БОЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Статья посвящена разбору клинического случая нарушений сердечного ритма и амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АмИТ) у больного ишемической болезнью сердца (ИБС). Рассматриваются причины нарушения сердечного ритма, тактика лечения ИБС на основании данных коронароангиографии (КАГ) и эффективность реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования. Обсуждается необходимость выполнения анализа гормонов, УЗИ щитовидной железы перед плановым выполнением КАГ и с регулярностью не реже одного раза в 6 мес. при терапии амиодароном. Проводится дифференциальный диагноз для уточнения типа АмИТ, т. к. АмИТ 1-го типа лечится тиреостатиками, а АмИТ 2-го типа – глюкокортикостероидами. Коморбидность соматических заболеваний в кардиологической практике – одно из важных прогностических факторов, влияющих на исход основного заболевания. В связи с этим обсуждаются вопросы выбора тактики лечения больных ИБС на основании данных клинических исследований.

Ключевые слова:

желудочковая тахикардия
амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз
амиодарон
бета-адреноблокаторы
фибрилляция предсердий
ишемическая болезнь сердца
коронароангиография
аортокоронарное шунтирование
щитовидная железа

Желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) могут быть первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС). Эти аритмии являются причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Их частота при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST достигает 20% [1]. Непосредственным механизмом ВСС в 90% случаев являются желудочковые тахикардии [2]. Благодаря внедрению современных лечебно-профилактических мероприятий частота ЖТ и ФЖ снизилась и регистрируется у 4,5–7,5% пациентов с ИМ во время пребывания в стационаре [3, 4]. По данным проводимого амбулаторно холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ), при наступлении ВСС в 80% случаев регистрируются желудочковые аритмии (ЖА), трансформирующиеся в ФЖ, и реже брадикардии, переходящие в асистию [5].

Больной Х., 66 лет, работал на стройке прорабом, в настоящее время на пенсии. С 30 лет болеет язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, протекавшей ранее с частыми обострениями (последнее – в 2006 г.). С 45 лет отмечает повышение цифр артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., привычное – 130/80 мм рт. ст. Медикаментозную терапию не принимал, ограничивался попытками соблюдения здорового образа жизни, а именно бег по утрам. В 2009 г. при значениях АД 200/100 мм рт. ст. госпитализирован в стационар, где был выставлен диагноз гипертонической болезни и даны рекомендации. После стационарного лечения гипотензивная терапия проводилась скорее эпизодически, нежели систематически, и без тщательного самоконтроля уровня АД. 16 ноября 2013 г. впервые в жизни на высоте физической нагрузки (ФН) возникло жжение за грудиной. Вызванная бригада «03» госпитализировала пациента в одну из клиник г. Москвы с диагнозом ИБС: впервые возникшая стенокардия. При осмотре нарушений ритма и проводимости сердца явлений сердечной недостаточности не выявлено. В биохимическом анализе крови гликемия – 8,12 ммоль/л, холестерин общ. – 5,8 ммоль/л, триглицериды – 1,6 ммоль/л, ЛПНП – 3,2 ммоль/л. Эхокардиография (Эхо-КГ): увеличение полости левого предсердия до 44 мм. Тредмил-тест от 28.11.13 прекращен во время выполнения второй ступени нагрузки из-за появления групповой желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) при достижении ЧСС 108 в мин (4 класс ЖА по В. Low и М. Wolf, что свидетельствует о высоком риске ВСС у пациента с ОКС). Во время нагрузки и на протяжении восстановительного периода регистрировались единич-

Рисунок 1. Ангиограмма №1.
Система левой коронарной артерии

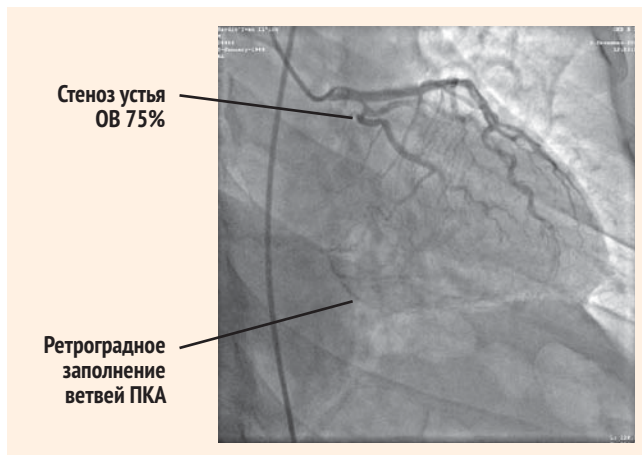


Рисунок 2. Ангиограмма №2.
Система правой коронарной артерии

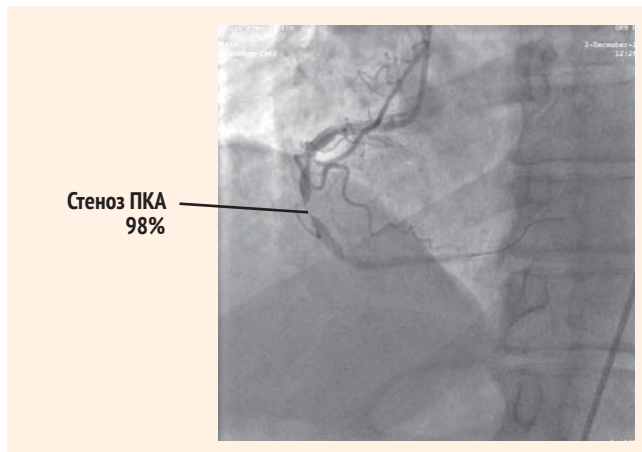
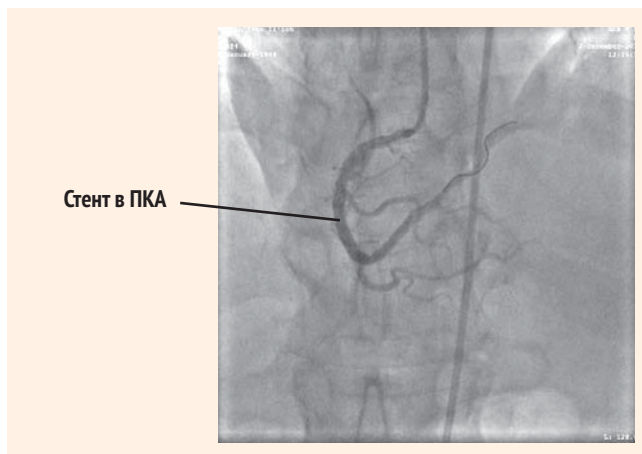


Рисунок 3. Ангиограмма №3.
Правая коронарная артерия после стентирования



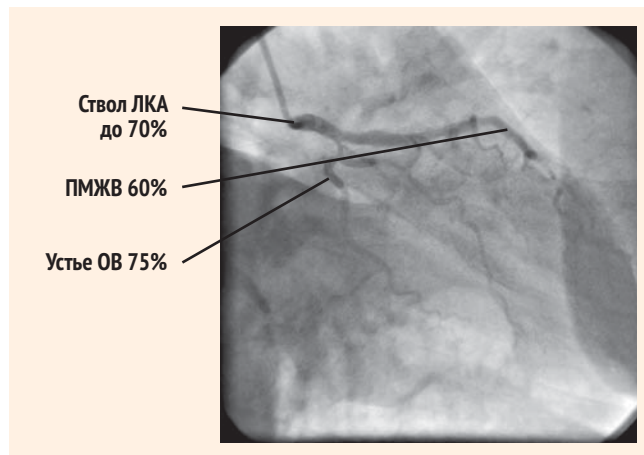
ные ЖЭ и депрессия сегмента ST (без указания амплитуды депрессии). Тест расценен как сомнительный, реакция аритмическая. У больного продолжали рецидивировать боли ангинозного характера при незначительных ФН и в

покое. По этим причинам 02 декабря 2013 г. проведена коронароангиография (КАГ). Выявлена картина коронарного русла: передняя межжелудочковая (ПМЖВ), диагональная ветвь (ДВ) и ветвь тупого края (ВТК) без гемодинамически значимых стенозов. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) стенозирован на 50%. Огибающая артерия (ОВ) стенозирована в устье на 75% (рис. 1). Правая коронарная артерия (ПКА) стенозирована в проксимальной трети на 90%, в средней трети 98% (рис. 2). Конечные ветви ПКА заполняются из бассейна ЛКА (рис. 1). Для определения тактики реваскуляризации используется шкала оценки тяжести поражения коронарного русла (Syntax Score). 20 баллов, полученных после оценки данных КАГ, свидетельствовали, что данный пациент относится к группе низкого риска возникновения отдаленных больших осложнений (кардиальных и цереброваскулярных) после использования эндоваскулярного метода лечения [6]. Кроме того, отсутствие поражения ПМЖВ также подтверждало правильность выбора. Проведена транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛАП) и стентирование ПКА (стент неизвестен) с хорошим ангиографическим результатом (рис. 3). Устранить стеноз устья ОВ с помощью стентирования технически было невозможно.

После проведения эндоваскулярной процедуры (ЭВП) в первые сутки и через 2 нед. возникли пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), которые у пациента зафиксированы впервые в жизни. Синусовый ритм был восстановлен на фоне терапии амиодароном (АМ). На ЭКГ регистрировались одиночные монотопные ЖЭ, ХМ-ЭКГ не выполнялось. Выписан с рекомендациями длительного приема клопидогрела, ацетилсалициловой кислоты, конкора, эналаприла, аторвастатина и АМ. Следует учесть, что руководства по ведению пациентов с ФП рекомендуют обязательное исследование уровня гормонов щитовидной железы (ЩЖ) у всех лиц с впервые выявленной ФП, а также при сохраняющейся на фоне антиаритмического лечения тахисистолии или при раннем возобновлении аритмии после кардиоверсии [7]. Кровоснабжение синусового узла осуществляется из одноименной артерии, которая в 50–59% случаев является ветвью ПКА, в 20–38% – ОВ, в 3–30% отходит от обоих сосудов. Можно предположить, что у нашего пациента наличие стенотического поражения ПКА и ОВ могли стать причиной клиники не только стенокардии, но и нарушений ритма сердца.

После реваскуляризации боли ангинозного характера пациента не беспокоили в течение 11 мес. Однако за этот период 1–2 раза в месяц возникали эпизоды сердцебиения с высокой частотой. Сначала кратковременные, затем все более длительные. По этому поводу самостоятельно принимал 1–2 таблетки АМ, метопролола (доза неизвестна). Обращался за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. 23.10.14 определен уровень гормонов ЩЖ, показатели которых находились в диапазоне референсных значений, ХМ-ЭКГ не выполнялось. В ноябре 2014 г. возобновились боли за грудиной сжимающего характера при ходьбе на 200 м, которые сопровождались приступами сердцебиения с высокой частотой. В один из визитов бригады СМП была зарегистрирована ЭКГ с эпизо-

Рисунок 4. Ангиограмма №4.
Система левой коронарной артерии



дами неустойчивой ЖТ. 14 декабря 2014 г. развился очередной пароксизм нарушения ритма, сопровождающийся давящими болями за грудиной и одышкой. Вызвал бригаду «03» и был госпитализирован. При поступлении на ЭКГ ФП с ЧСС 100 в мин, АД 160/90 мм рт. ст.; холестерин общ. 3,0 ммоль/л, триглицериды 0,80; ЛПВП 1,01 ммоль/л; ЛПНП 1,7 ммоль/л. В первые 48 ч синусовый ритм восстановить не удалось. Назначена терапия дигоксином, АМ, карведилолом. 22.12.14 восстановился синусовый ритм. С этого момента пациент постоянно принимал АМ в дозе 200 мг/сут.

В связи с возвратом стенокардии была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий (КА), при которой выявлены: субтотальный стеноз устьев ОВ и ВТК, стеноз в проксимальном отделе ПКА перед стентом 70%, стеноз дистального отдела ствола ЛКА 50-70%. По данным метаанализов клинических исследований, МСКТ КА позволяет надежно исключить наличие выраженного атеросклероза КА [8, 9], но прогностическая ценность выявления стеноза КА умеренная. Степень стеноза, расцененная по МСКТ как значимая, только в половине случаев сопровождается ишемией [10], поэтому данный метод не позволяет точно оценить гемодинамическую значимость стеноза КА. Согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, МСКТ КА применяется в случае низкой или умеренной вероятности ИБС. У пациентов с верифицированным диагнозом ИБС использование этого метода не оправдано. Коронароангиография является золотым стандартом диагностики ИБС в отличие от МСКТ, при которой достоверно не возможно определить степень поражения

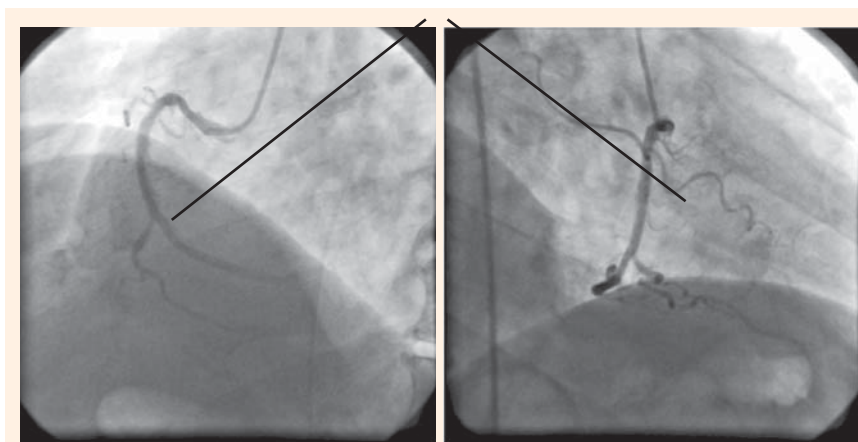
КА. Особое значение при верифицировании рестенозов в стентированных сосудах имеет именно КАГ. При возобновлении клиники стенокардии, после ЭВП всем пациентам необходимо выполнение КАГ, что дает возможность одномоментного проведения диагностики и при необходимости ЭВП. Такая тактика позволит избежать осложнений, связанных с необоснованным применением рентгенконтрастных препаратов (РКП).

Все РКП содержат йод. Для проведения МСКТ КА требуется 70–90 мл РКП (концентрация йода – 320–350 мг/мл), что превышает суточную дозу йода в несколько тысяч раз, вводимого через периферическую вену [11]. В 1 мл 60%-ного раствора урографина содержится 292 мг йода, в 1 мл омнипака – 350 мг йода. Рентгенконтрастные вещества практически не связываются с белками плазмы и в течение 24 ч полностью выводятся из организма. Учитывая, что ЩЖ быстро накапливает йод, у пациентов при проведении КАГ, ангиографии, компьютерной томографии с контрастным усилением и других рентгенконтрастных исследований существует вероятность развития тиреотоксикоза (ТТ) [12]. У больных ИБС с сопутствующей патологией ЩЖ введение йодсодержащих РКП ухудшает течение ТТ в 5,3% и вызывает развитие ТТ в 1,8% случаев [13]. Со слов пациента, 23.10.14 определялся уровень гормонов ЩЖ, показатели которых находились в диапазоне референсных значений.

Учитывая клиническую картину и данные МСКТ КА, больной направлен в «НПЦ кардиоангиологии ДЗМ» для выполнения КАГ, при которой получены расхождения данных с результатами МСКТ. Выявлено: стеноз ствола ЛКА менее 70%; в среднем сегменте ПМЖВ отмечаются признаки пристеночного кальциноза, суживающие просвет на 60%; ОВ стенозирована в устье более 75% (рис. 4); признаков стенозирования ПКА после стентирования нет, заднебоковая ветвь (ЗБВ) окклюзирована (рис. 5).

Учитывая клинику стенокардии, наличие поражения ствола ЛКА и критического стеноза устья ОВ, больному рекомендована операция прямой реваскуляризации миокарда. 15 мая 2015 г. выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ) ПМЖВ и ОВ. Операция про-

Рисунок 5. Ангиограмма №5. ПКА после стентирования без рестенозирования



водилась в условиях искусственного кровообращения с использованием фармако-холодовой кардиоплегии. При ревизии КА выявлен тотальный кальциноз ЗБВ от ПКА, в связи с чем ее шунтирование было невозможным. Учитывая стеноз ствола ЛКА менее 70%, хирурги опасались конкурирующего кровотока шунту к ПМЖВ, поэтому в качестве кондуита была выбрана вена, а не более уязвимая к конкуренции левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА).

После выполнения АКШ в первые 48 ч зарегистрированы желудочковые нарушения ритма (частая ЖЭ, неустойчивая ЖТ), купированные АМ в/в кап. Ранний послеоперационный период осложнился также пароксизмом ФП, который купировался новокаиномидом, затем был назначен АМ в насыщающей дозе. Дооперационными предикторами развития аритмий в ранние сроки после АКШ являются пожилой возраст, перенесенный ранее ИМ (2 и более), многососудистое поражение КА, систолическая дисфункция миокарда ЛЖ [14, 15]. Независимыми факторами риска развития ЖЭ высоких градаций по Lown после АКШ являются: фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 40%, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), многососудистое поражение КА, увеличенные объемы ЛЖ. Пик развития ЖА приходится на первые 48 ч, а ФП – на 2–3 сутки после операции на открытом сердце. Время встречаемости ЖА после операции АКШ объясняется развитием реперфузионного повреждения, электролитными и метаболическими нарушениями, использованием тонической поддержки, нестабильностью гемодинамики и низкими показателями ФВ [16, 17]. Несмотря на внедрение новых методов хирургического лечения на открытом сердце, усовершенствование методик защиты миокарда и анестезиологического пособия, распространенность послеоперационных аритмий остается высокой. ЖА после АКШ встречаются в 8,5% случаев [18]. ЖТ могут быть как неустойчивыми: 3 и более последовательные ЖЭ, ЧСС более 100 уд/мин, исчезающие самостоятельно менее чем за 30 с; так и устойчивыми: мономорфная или полиморфная ЖТ длительностью более 30 с, ЧСС более 100 уд/мин. Устойчивые ЖТ после АКШ встречаются в 1–8,5% по сравнению с неустойчивыми ЖТ, которые составляют 17–58% от общего числа случаев [14].

Наиболее часто в послеоперационном периоде встречаются наджелудочковые аритмии, в частности ФП, составляющие 20–40% случаев [19]. Это чаще всего транзиторные эпизоды аритмии, асимптомные или симптомные,

однократные или рецидивирующие, редко переходящие в персистирующую или перманентную формы, поддающиеся фармакологической или электрической кардиоверсии [17]. После операций АКШ ФП развивается по механизму триггера, в ее основе лежат структурные изменения миокарда предсердий (гипертрофия, дилатация, фиброз, миолиз) и отклонения в электрофизиологии (замедление проведения, внутри- и/или межпредсердные блокады, дисперсия рефрактерности, укорочение эффективного рефрактерного периода, уязвимость предсердий к развитию ФП). Они проявляются в результате воздействия ишемии предсердий, при их травме, острым растяжении вследствие объемной перегрузки. Наряду с этим, наблюдаются метаболические и электролитные нарушения, воспалительный синдром, реперфузионный синдром, гипердренергический статус [20]. Независимыми факторами риска развития ФП после операций АКШ – возраст старше 65 лет, длительность Р-волны более 100 мс, дисперсия Р-волны более 40 мс, размер ЛП более 4,52 см, время ИК, время пережатия аорты, гипокалиемия и ИВЛ более 24 ч после операции [21].

Рана зажила первичным натяжением, и на 10 сутки пациент был направлен в реабилитационное отделение. Боли ангинозного характера не беспокоили, больной продолжил прием рекомендованных препаратов, в т. ч. бисопролола, АМ. Через 3–4 нед. после операции вновь стали беспокоить приступы учащенного сердцебиения, возникающие несколько раз в сутки, которые больной купировал самостоятельно дополнительным приемом АМ. Присоединилась одышка без четкой связи с ФН, часто возникающий дискомфорт в эпигастрии, периодическое послабление стула, плохой сон, беспокойство, мышечная слабость, влажность кожных покровов. 01.09.15 по случаю неэффективности самостоятельных попыток купирования затянувшегося пароксизма нарушения ритма вызвал бригаду «03». Введено 600 мг АМ в/в кап, синусовый ритм не восстановился и больной госпитализирован в кардиореанимацию ГКБ №4.

При поступлении предъявлял жалобы на сердцебиение. Болей за грудиной сжимающего характера, одышки не отмечал. Кожные покровы бледные, влажные, периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. ЧСС 117 в мин. АД 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий, незначительно болезненный при пальпации в эпигастрии. Размеры печени не увеличены. ЭКГ – трепетание предсердий, правильная форма с проведением на желудочки 2:1, ЧСС 120 в мин. Р, PQ, ST, T, U в данной ситуации оценить не представляется возможным. QRS-0,102 с, QT 0,366 с, QT(c) 0,36 с. (рис. 6).

С целью восстановления синусового ритма введено 600 мг амиодарона в/в кап. с положительным

Рисунок 6. Электрокардиограмма №1



эффектом. На ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 62 в мин. Ширина P 0,898 с, PQ 0,102 с, QRS 0,972 с, QT 0,42 с, QT(c) 0,431 с (N = 0,360–0,420; 0,420–0,480 с. – «серая зона»). Зубец T уплощен (неспецифический признак), регистрируется зубец U (неспецифический признак) – *рисунок 7*.

Учитывая рефрактерность ФП к проводимой терапии, изменения на ЭКГ, жалобы на плохой сон, беспокойство, мышечную слабость, влажность кожных покровов, выполнение в декабре 2014 г. МСКТ КА и в январе 2015 г. КАГ, а также регулярный прием АМ с декабря 2014 г., высказано предположение о амиодарон-индуцированном гипертиреозе. Амиодарон отменен. Учитывая интервал $QT = QT(c) = 0,43$ с, терапия соталолом, относящимся к третьему классу ААП, противопоказана. Назначен некардиоселективный бета-адреноблокатор пропранолол с ориентацией достижения целевого уровня ЧСС 60 в мин. Пропранолол быстро улучшает состояние больных с тиреотоксикозом (ТТ), блокируя бета-адренорецепторы, а также снижает уровень Т3, тормозя превращение Т4 в Т3. Селективные бета1-адреноблокаторы не снижают уровень Т3.

В ЩЖ синтезируются два гормона – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), для синтеза которых необходим йод [22]. Основным методом оценки функции ЩЖ является определение уровня ТТГ. При снижении св.Т4 вдвое секреция ТТГ увеличивается в 100 раз. Поэтому уровень ТТГ является наиболее чувствительным способом выявления функциональных нарушений ЩЖ. В зависимости от уровня ТТГ, св.Т4 и св.Т3 выделяют три состояния функциональной активности ЩЖ: эутиреоз, гипотиреоз и ТТ. В клинической практике выделяют также субклинический гипотиреоз и тиреотоксикоз (СКТТ), диагнозы которых ставятся на показателях лабораторных данных. СКТТ диагностируется в случае снижения уровня ТТГ в сочетании с нормальными св.Т4 и св.Т3 [23]. Достоверная корреляция изменений сердечно-сосудистой системы с наличием

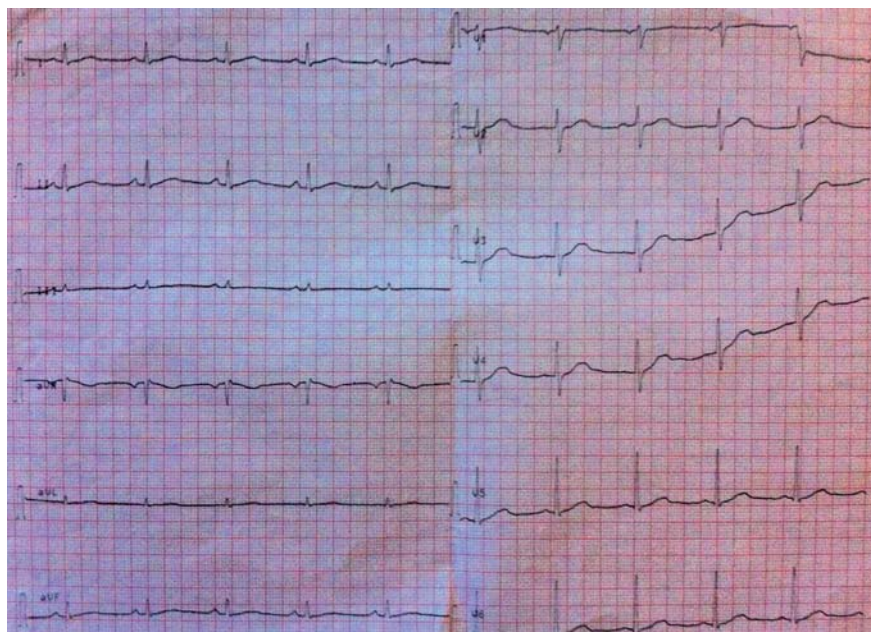
СКТТ установлена при уровне ТТГ ниже 0,1 мЕд/л. Распространенность СКТТ, по сведениям различных авторов, составляет 0,6–16%. Разброс данных объясняется использованием различных алгоритмов диагностики и мониторингирования функции щитовидной железы и различными популяциями обследуемых пациентов. Клинические проявления повышенной функции ЩЖ – тахикардия, нервозность, беспокойство – при СКТТ выражены незначительно или отсутствуют [24].

Суточная потребность йода составляет около 150 мкг, а безопасным потреблением считается доза до 1 000 мкг (1 мг). Более высокие дозы называются фармакологическими. Их человек может получить только с лекарственными препаратами – дезинфицирующие средства, отхаркивающие препараты, РКП, АМ. Одна таблетка АМ (200 мг) содержит 75 мг йода, 10% которого поступает в кровоток, что превышает его суточную потребность более чем в 50 раз и сопровождается 40-кратным повышением концентрации йода в плазме крови и моче. Йод, содержащийся в АМ, связывается с тканями из-за высокой липофильности и длительного периода его полувыведения. У 14–18% пациентов, принимающих АМ, развивается амиодарон-индуцированный гипо- (АМИГ) или гипертиреоз (АМИТ), независимо от суточного или кумулятивного его применения [22]. Учитывая, что повышенное содержание йода сохраняется до 9 мес. после прекращения приема АМ, развитие гипо- или гипертиреоза возможно через несколько месяцев и даже через 1 год после его отмены. АМИТ часто наблюдается в районах с недостаточным поступлением йода, в то время как АМИГ наиболее распространен в регионах, обеспеченных йодом. На фоне приема АМ у лиц старше 60 лет, проживающих в районах йододефицита (Москва), ТТ регистрируется у 17% лиц [22]. АМИТ у мужчин встречается в 3 раза чаще, чем у женщин. АМИГ чаще выявляется у женщин и лиц пожилого

возраста, что объясняется большей распространенностью у них аутоиммунных тиреоидных болезней. У пациентов с исходной патологией ЩЖ общая частота развития АМИТ и АМИГ составляет 49 против 25% у лиц с исходно нормальной ЩЖ [22].

АМИТ обычно выявляется не раньше, чем через несколько месяцев после начала систематического приема АМ [25]. Проявляется снижением массы тела, тремором, мышечной слабостью, субфебрилитетом, рефрактерностью тахикардии к проводимой терапии. Характерно снижение уровня ТТГ, повышение свободных Т4, Т3. Известны два типа АМИТ. Тип 1 (АМИТ-1) возникает у пациентов, уже имеющих тиреоидную патологию (узловой зоб, латентную болезнь Грейвса – Базедова). Развивается вследствие поступления в организм избытка йода. Дополнительная йодная нагрузка

Рисунок 7. Электрокардиограмма №2



ка активизирует процессы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов. Тип 2 (АМИТ-2) встречается чаще и является результатом деструктивного тиреоидита, развивающегося вследствие непосредственного цитотоксического эффекта самого АМ, в результате чего из разрушенных тиреоцитов в кровотоке высвобождается избыточное количество гормонов ЩЖ. Проведение дифференциальной диагностики для уточнения типа АМИТ необходимо в связи с тем, что АМИТ-1 лечится тиреостатиками, а АМИТ-2 – глюкокортикостероидами (ГКС). При АМИТ-2 тиреостатики не эффективны. В качестве дифференциально-диагностического теста применяют УЗИ с цветным доплеровским картированием (ЦДК) и скintiграфию ЩЖ с ^{99m}Tc . Участки ЩЖ, не вырабатывающие гормоны, а значит, не накапливающие изотоп, называют «холодными». Низкий захват ^{99m}Tc (<1%) ЩЖ подтверждает АМИТ-2 типа, а УЗИ с ЦДК показывает отсутствие кровоснабжения, что свидетельствует о деструкции ЩЖ. Для АМИТ-1 типа при УЗИ с ЦДК характерно увеличение кровотока или диффузное гомогенное его распределение, а также неравномерное распределение ^{99m}Tc в ЩЖ с высоким (>3%) захватом в местах узловых образований [26]. Дополнительно к УЗИ ЩЖ с ЦДК определяется титр антител к рецептору тиреотропного гормона. В случае выявления титра антител выше 1,5 МЕ/л диагностируют АМИТ-1 типа. В случае выявления титра антител ниже 1,0 МЕ/л диагностируют АМИТ 2-го типа [27].

При АМИТ-1 наблюдают увеличение объема ЩЖ, наличие одного или нескольких узловых образований, нормальную или повышенную скорость кровотока в ЩЖ. Для лечения используют тиронамиды (тирозол, мерказолил) в высоких дозах. Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня св.Т4 и ТТГ [28]. При АМИТ-2 ЩЖ не увеличена, мягкоэластичная, узловые образования не визуализируются, скорость кровотока низкая. АМИТ-2 обычно длится от нескольких недель до нескольких месяцев. При легком течении ТТ возможно динамическое наблюдение, при тяжелом назначают глюкокортикостероиды (ГКС) – преднизолон 20–40 мг/сут с увеличением дозы до 60–80 мг/сут при тяжелом ТТ. Клинический и биохимический эффект при приеме ГКС появляется через неделю, после чего лечение продолжают до 3 и более месяцев до исчезновения симптомов. Снижать дозу ГКС рекомендуется только после нормализации уровня св.Т4. Отмена ГКС в более ранние сроки ведет к рецидиву ТТ [29]. Следует помнить, что больные, получавшие свыше 20 мг преднизолона в сутки в течение 1 месяца на протяжении года, считаются лицами с потенциально подавленной активностью эндокринной системы и при развитии интеркуррентных заболеваний им требуется назначение ударных доз ГКС.

Пациенты с АМИТ должны избегать приема грейпфрутового сока, т. к. он замедляет метаболизм АМ. При развитии ТТ криза не рекомендуется использовать аспирин, т. к. он способствует высвобождению гормонов из связанной с белком формы и, соответственно, повышению уровня св.Т4 и св.Т3. Таким образом, у принимающих АМ пациентов с ИБС уровень гормонов и УЗИ ЩЖ должны

оцениваться каждые 3–6 мес. в течение первого года его приема, а затем 2 раза в год. Диагностика АМИТ может быть затруднена из-за невыраженности клинических проявлений ТТ вследствие антиадренергических свойств самого АМ, а также вследствие развития относительного тканевого гипотиреоза. Свидетельствовать о развитии АМИТ может появление наджелудочковых аритмий, а также появление синусовой и ЖТ [25]. Из клинических проявлений, свойственных начальному периоду ТТ, наиболее характерным симптомом является тахикардия, ощущаемая больными как постоянное сердцебиение. Отличительной чертой является ее постоянство и стойкость. ЧСС не меняется в состоянии покоя и не происходит учащения при ФН. Такое постоянство и стойкость тахикардии свидетельствуют о ее экстракардиальном происхождении и указывают на связь стойкого учащения ЧСС с влиянием катехоламинов. Несмотря на постоянство этого симптома, в ряде случаев, особенно у мужчин, при выраженной типичной картине ТТ тахикардия может отсутствовать. В большинстве случаев это отмечается у лиц, занимавшихся до заболевания физическим трудом или спортом. Надо помнить о пациентах с ИБС, которые на основании рекомендаций по ведению больных острым ИМ с подъемом (2014) [30], без подъема (2013) [31] сегмента ST и стабильной ИБС (2013) [32] принимают кардиоселективные бета-адреноблокаторы. Они устраняют тахикардию, потливость, тремор, тревожность и поэтому затрудняют диагностику ТТ. Их и принимал наш пациент.

При аускультации часто выслушиваются громкие четкие тоны и систолический шум, меняющийся при перемене положения тела. Описан синдром Хегглина, который характеризуется укорочением механической систолы при быстром опорожнении сердца [33]. Аускультативно вслед за I тоном быстро следует II тон – феномен «стука дятла» и одновременное удлинение электрической систолы. У больных ТТ электрическая систола желудочков (QT) в пределах нормы или несколько укорочена. Развивается синусовая тахикардия. Указанные изменения ЭКГ наблюдаются в начальных стадиях заболевания. При его прогрессировании возможны нарушения A-V проводимости, уширение комплекса QRS и снижение его амплитуды, зазубренность желудочкового комплекса и развитие блокад ножек пучка Гиса. Сегмент ST смещается к низу, отмечается уплощение или инверсия зубца T в большом числе отведений. Регистрируется зубец U увеличенной амплитуды. Удлиняется электрическая систола желудочков (QT) [34]. Учитывая вышеизложенное, а именно наличие различий в изменениях ЭКГ на разных стадиях заболевания, существуют сложности в интерпретации изменения длительности интервала QT у пациентов с АМИТ. Амiodарон относится к III классу антиаритмических препаратов (ААП) (классификация VAUGHAN-WILLIAMS E.) и может влиять на длительность интервала QT. При использовании АМ для профилактики пароксизмов ФП общая частота побочных эффектов колеблется в пределах от 17 до 52%. Аритмогенные эффекты, в частности ЖТ типа «пируэт» (torsade de point), наблюдаются крайне редко (0,3%), причем значительно реже, чем при использовании ААП I группы [35].

Данные проведенного обследования. Гемоглобин 128 г/л. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c): 5,6%. Гликемический профиль 9:00 – 7,1 ммоль/л, 13:00 – 6,4 ммоль/л, 17:00 – 5,0 ммоль/л. Анализ крови: холерин общ. – 1,97 ммоль/л, ЛПНП – 1,7 ммоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л (СКФ (MDRD) – 89 мл/мин/1,73м²), АСТ – 21 ЕД/л; АЛТ – 43 ЕД/л; ЛДГ – 167 ЕД/л; общий белок – 68,9 г/л. Эхо-КГ: расширение ЛП до 4,2 см; КСР – 3,0; КДР – 5,2; ТМЖП – 1,0; ТдЗСЛЖ – 1,0; ФВ – 74%; уплотнение аорты, створок аортального клапана с регургитацией 1 степени, митральная, трикуспидальная регургитация 1 степени. ХМ-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 53–90 в мин. Единичные ЖЭ, один эпизод ФП продолжительностью 3 сек (на терапии сотагексалом 120 мг х 2 в сутки). Рентгенография органов грудной клетки: Легочные поля без патологических теней. Легочный рисунок умеренно усилен за счет пневмосклероза. Корни малоструктурны, тяжисты. Диафрагма и синусы четкие. Сердце умеренно увеличено влево за счет дуги левого желудочка. Аорта уплотнена. На серии рентгенограмм начиная с 2013 г. без динамики. УЗИ органов брюшной полости и почек; желчнокаменная болезнь, холецистолитиаз (конкременты 1,2–2,2 см, занимают более 2/3 объема желчного пузыря; диффузные изменения поджелудочной железы, киста правой почки. ЭГДС: очаговый антрум-гастрит на фоне атрофии. УЗИ ЩЖ: правая доля: длина – 5,2 см; ширина – 1,6 см, толщина 2,0 см, объем 8,8 см³, структура равномерно гетерогенна; расположение обычное, контур ровный, четкий, эхогенность обычная, образования не определяются; левая доля: длина – 4,4 см, ширина – 1,6 см, объем 8,1 см³, структура равномерно гетерогенна, расположение обычное, контур ровный, четкий, эхогенность обычная, образования не определяются. ЦДК показывает отсутствие кровоснабжения. Заключение: экзоструктурных изменений не выявлено. Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc-пертехнетатом: размеры ЩЖ, форма, контуры и распределение радиофармпрепарата, а также перешеек ЩЖ достоверно не определяются из-за слабого захвата индикатора. Гормоны ЩЖ от 08.09.15 – выявлены лабораторные признаки манифестного тиреотоксикоза: ТТГ – 0,06 uIU/ml (0,34–5,6); св.Т4 – 5,19 ng/ml (0,54–1,24); св.Т3 – 1,72 ng/ml (0,2–0,5), анти-ТГ – 0,6 IU/ml (< 4,1).

За время наблюдения в ГKB №4 у больного в первые 8 дней несколько раз рецидивировали пароксизмы ФП купирующиеся через несколько часов дополнительным приемом пропранолола 40 мг. На контрольной ЭКГ QT(c) = 0,410 с. Продолжена терапия пропранололом с положительным эффектом – на фоне его приема зафиксирован один пароксизм ФП, по данным ХМ-ЭКГ единичные ЖЭ и один эпизод ФП продолжительностью 3 сек., на ЭКГ QT(c) = 0,395 с. Больной выписан с диагнозом: Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа. ИБС: Постинфарктный кардиосклероз; мультифокальный атеросклероз КА; состояние после АКШ ПМЖВ, ВТК от 15.05.15 г, ТЛАП и стентирования ПКА от 02.12.13 г. Гипертоническая болезнь 3 ст, 3 ст, риск 4. Пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий, пароксизм трепетания предсердий от 01.09.15. Пароксизмы неустойчивой ЖТ. Риск ТЭО по шкале CHA2DS2VASc 3 балла, риск кровотечений по шкале HAS-

BLED 3 балла. НК 2 А. ХСН 2 ФК по NYHA. Язвенная болезнь желудка, 12-ти перстной кишки, ремиссия. Очаговый антрум-гастрит на фоне атрофии слизистой желудка. Желчнокаменная болезнь. Мочекаменная болезнь. Киста правой почки.

Антитромбоцитарные (АТ) препараты оказывают влияние на выживаемость и рекомендуются в клинических руководствах для многих категорий сердечно-сосудистых больных, в т. ч. и пациентов с АКШ. Продолжительность двойной АТ терапии после АКШ, согласно рекомендациям ESC/EACT 2010 г., зависит от клинических показаний. Вторичная профилактика требует пожизненной АТ терапии ацетилсалициловой кислотой ежедневно, а в случае ее непереносимости следует применять клопидогрел 75 мг. Одной из наиболее распространенных проблем АТ терапии являются желудочно-кишечные (ЖК) осложнения, которые чаще всего проявляются в виде поражения слизистой оболочки ЖК тракта. Эксперты Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, ACC), Американского общества гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA) разработали консенсус по оптимизации длительной терапии АТ препаратами у больных с повышенным риском ЖК осложнений [36]. Существует мнение, что наиболее безопасным с точки зрения развития осложнений со стороны системы гемостаза является клопидогрел (уровень доказательности C) [37]. Учитывая наличие в анамнезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а при ЭГДС выявление очагового антрум-гастрита на фоне атрофии слизистой желудка, назначена двойная АТ-терапия клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 100 мг. Следует учитывать, что при обострении заболеваний ЖК-тракта использование ингибиторов протонной помпы, которые ингибируют цитохром P450 2C19 (омепразол, лансопразол, рабепразол), нецелесообразно, т. к. они с клопидогрелом конкурируют между собой за возможность быть связанными с одним ферментом. Этот эффект отсутствует при терапии пантопразолом.

Учитывая данные ХМ-ЭКГ, на фоне лечения пропранололом, от назначения ГКС решено воздержаться до контрольного исследования гормонов ЩЖ. Пациент выписан на амбулаторное лечение и наблюдение терапевта, кардиолога, эндокринолога по месту жительства с рекомендациями контроля уровня гормонов ЩЖ через месяц. Рекомендовано обращение к пульмонологу для исключения амиодарон-индуцированного поражения легких (интерстициальный пневмонит, который развивается с частотой до 1% при длительном приеме АМ) и продолжение приема: клопидогрел 75 мг и ацетилсалициловая кислота 100 мг (Коплавикс 75/100 мг); аторис 10 мг вечер; анаприлин 40 мг 3 раза в сутки; эналаприл 5 мг. В течение 2 мес. амбулаторного контроля пациент переболев в работе сердца не отмечал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен клинический разбор пациента ИБС, который в 2013 г. был госпитализирован с ОКС. Нагрузочный тест прекращен по причине групповой ЖЭ при достижении

ЧСС 108 в мин. Это 4 класс ЖА по В. Low и М. Wolf, свидетельствующий о высоком риске ВСС у пациента с ОКС. У больного продолжали рецидивировать боли ангинозного характера при незначительных ФН и в покое. По этим причинам проведена КАГ, выявлена картина коронарного русла: стенозирование ПКА на 90 и 98%, ОВ на 75%, ствола ЛКА на 50%. Выполнено стентирование ПКА, ЭВП на ОВ была технически не возможна. У пациента с ЖА необходимость восстановления кровотока ОВ была очевидной. Ранний послеоперационный период осложнился пароксизмом ФП, купированный АМ. Клинический результат был достигнут частично, т. к. ангинозные боли не рецидивировали 11 мес., но сохранялись нарушения сердечного ритма, по поводу которых принимались кардиоселективные бета-адреноблокаторы и АМ. Очевидно, это спасло пациента от ВСС. Перед выпиской из стационара и амбулаторно ХМ-ЭКГ не проводилось. Поводом для последующих госпитализаций стало прогрессирование ИБС, сопровождающееся ЖА и ФП, по поводу которых назначена терапия АМ без клинического эффекта. С интервалом 1 мес. вводились РКП для проведения МСКТ КА и КАГ. Данные КАГ от 2015 г.: поражение ствола ЛКА, критический стеноз устья ОВ и окклюзия ЗБВ указывают на прогрессирование атеросклероза в КА. Очевидно, что оказать влияние на выживаемость нашего пациента могла только двойная АТ терапия (клопидогрел с ацетилсалициловой кислотой). После выполнения АКШ в первые 48 ч регистрировалась ЖА, обусловленная особенностями течения послеоперационного периода. В последующем при ХМ-ЭКГ ЖЭ носили единичный характер. Таким образом, реваскуляризация миокарда методом АКШ сформировала хороший прогноз у нашего пациента. Однако ранний послеоперационный период осложнился пароксизмом ФП, и поэтому терапия АМ была продолжена. Постоянный

прием АМ в йододефицитных регионах, к которому относится не только Московская область, но и почти вся территория Российской Федерации, может сопровождаться развитием АМИТ-2. Известно, что весной и летом уровень гормонов ЩЖ у практически здоровых лиц повышается. Манифестация заболеваний ЩЖ чаще всего происходит в это время года. Тогда и стала развиваться клиника АМИТ-2 у нашего пациента. Следует учитывать приверженность восстановления синусового ритма введением амиодарона врачами «ОЗ» и блоков кардиореанимации. Это оказание неотложной помощи, но нужно обратить внимание кардиологов на необходимость контроля гормонов и УЗИ ЩЖ перед плановым выполнением КАГ или МСКТ КА, а также не реже одного раза в 6 мес. при терапии АМ. Важным является контроль интервала QT, увеличение которого может реализоваться в ЖТ типа «пируэт».

Можно ли было не назначать АМ? С целью контроля ритма при ФП АМ не рекомендуется применять в качестве препарата первой линии. Его назначение рекомендуется больным с частыми и симптомными пароксизмами ФП, у которых терапия другими ААП оказалась неэффективной [38]. Существующие ограничения применения АМ объясняются его внекардиальными осложнениями и возможными проаритмогенными эффектами. Хотя лечение АМ может быть продолжено на фоне лечения ЩЖ, в случае развития АМИТ его следует отменять, т. к. при сохраняющемся ТТ высок риск рецидивов ФП [25, 39]. В качестве выбора ААП при отмене АМ следует отдавать предпочтение некардиоселективным бета-адреноблокаторам. Надеемся, что представленный материал клинического разбора, основанный на анализе литературных данных и собственном клиническом опыте, будет способствовать более эффективному ведению пациентов с нарушениями сердечного ритма.



ЛИТЕРАТУРА

- Deanfield J, Thaulow E, Warnes C et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1035-1084.
- Бокерия Л.А., Какучая Т.Т. Внезапная сердечная смерть: status rerum. *Анналы аритмологии*, 2006, 4: 5-8.
- Mehta RH, Aijing ZS, Lopes RD et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2009, 301(17): 1779-1789.
- Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS et al. Antiarrhythmic Drug Therapy for Sustained Ventricular Arrhythmias Complicating Acute Myocardial Infarction. *Crit. Care Med*, 2011, 39(1): 78-83.
- Goldstein S, Bayes-de-Luna A, Gumdo-Soldevila J. Sudden cardiac death. *Armonk: Futura*, 1994: 343.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, 360: 961-972.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *European Heart Journal*, 2006, 27: 1979-2030.
- Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 2008, 118: 586-606.
- Schroeder S, Achenbach S, Bengel F et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*, 2008, 29: 531-556.
- Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK et al. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 550-557.
- Морозов С.П., Насникова И.Ю., Терновой С.К. Мультиспиральная компьютерная томография в многопрофильном стационаре. Учебно-методическое пособие. Москва 2009, с.47-53.
- Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *MJA*, 2004, 180(4): 186-193.
- Тугеева Э.Ф. Тиреоидные кардиомиопатии, контрастиндуцированные тиреопатии и нефропатии. Диагностика, лечение, профилактика. Автореф. Дис. ... доктора мед. наук. М., 2012.
- Шуваев И.П. Определение диагностических критериев возникновения тахикардий и их профилактика у больных ишемической болезнью сердца с обратимой дисфункцией миокарда до и после операции аортокоронарного шунтирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
- Salamon T, Michler R et al. Off-pump coronary artery bypass grafting does not decrease the incidence of atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 75(2): 505-507.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.