



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 5

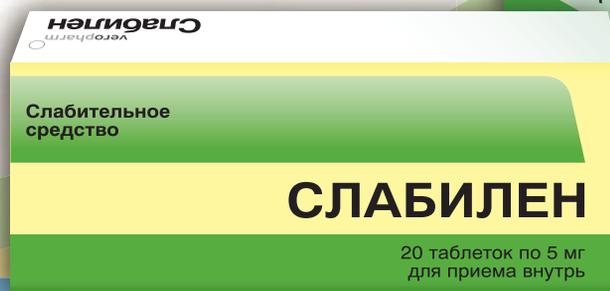
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В
П
О
Л
И
К
Л
И
Н
И
К
Е



СЛАБИЛЕН® - со стулом нет проблем!



Слабительное

Пикосульфат натрия

- самый высокий уровень доказательной эффективности среди стимулирующих слабительных¹ (пикосульфат натрия, сеннозиды, бисакодил);
- пикосульфат натрия переносится лучше сеннозидов².

15 лет опыта применения в России

Продается по доступной цене

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Слабилен от 31.12.2010 (капли) и от 16.06.2014 (таблетки)

Слабилен, пикосульфат натрия

Сокращенная инструкция по применению:

Показания к применению: запоры, обусловленные гипотонией и вялой перистальтикой толстой кишки, регулирование стула при геморрое, проктите, трещинах ануса, подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, кишечная непроходимость, ущемленная грыжа, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, перитонит, абдоминальная боль (неясного генеза), кровотечения из желудочно-кишечного тракта, метроррагия, цистит, выраженная дегидратация, спастический запор, детский возраст до 4 лет, беременность (I триместр); для таблеток – дополнительно дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция и детский возраст до 10 лет.

Режим дозирования: 1 раз в сутки: капли – детям с 4 лет – от 5 до 15 капель, взрослым – от 10 до 30 капель; таблетки – с 10 лет – от 1 до 3 таблеток по 5 мг.

Побочные эффекты: диарея, абдоминальная боль, обезвоживание, нарушение водно-электролитного баланса, слабость, судороги, снижение артериального давления.

РУ №: ЛП-002500 от 16.06.2014 (таблетки). РУ № P002911/01 от 15.08.2008 (капли) (продл. с 10.11.2014). На правах рекламы. VERSLA160337a от 26.04.2016

Передозировка: симптомы: диарея, обезвоживание, снижение артериального давления, нарушения водно-электролитного баланса, судороги; при хронической передозировке возможны ишемия слизистой оболочки толстой кишки, вторичный гиперальдостеронизм, мочекаменная болезнь, поражение почечных канальцев; лечение: промывание желудка, коррекция нарушений водно-электролитного баланса, спазмолитические средства.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: возможно повышение чувствительности к сердечным гликозидам; глюкокортикостероиды, диуретики увеличивают риск развития электролитных нарушений; антимикробные препараты широкого спектра действия снижают эффективность натрия пикосульфата.

Особые указания: не следует применять ежедневно без врачебного контроля более 10 дней; у детей следует применять только по назначению врача.

С осторожностью: II и III триместры беременности, период лактации.

Применение во время беременности или в период лактации: данные о достоверных и хорошо контролируемых исследованиях у беременных женщин отсутствуют; длительный опыт применения не выявил отрицательного влияния пикосульфата натрия на беременность; активный метаболит и его глюкурониды не выделяются с грудным молоком, таким образом, препарат может быть использован в период грудного вскармливания.

АО «ВЕРОФАРМ», 107023 Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел. : (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28

¹ Ивашкин В.Т., Абдулхаков С.Р., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. РЖГК 2014; 5: 69–75.

² Demeter P, Ujszászy L, Sike R, Tóth GT, Grenda A, Kiss GG, Novák J, Gurzó Z, Csiki Z. Comparison of the effectiveness and tolerability of the saccharosum-sennosid-B solution and sodium-picosulfate in preparation for colonoscopy. Prospective, multicenter, randomized study. Orv Hetil. 2003 Aug 10; 144(32):1587-90.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

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 • №5 (2016) • В ПОЛИКЛИНИКЕ

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.

⁵ В 2016 г. в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings была образована компания Ascensia Diabetes Care.

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.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РЕКЛАМА

Баета[®]
ЭКСЕНАТИД
РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

ЖИЗНЬ БЕЗ ВОЛН

БАЕТА – эффективный контроль
постпрандиальной гликемии сравнимый
с ультракоротким инсулином^{1*}

- Эффективный контроль постпрандиального уровня глюкозы крови²
- Эффективность вне зависимости от исходного уровня HbA_{1c}³ и длительности сахарного диабета⁴⁻⁷
- Эффективность в комбинации с различными видами сахароснижающей терапии (базальный инсулин, таблетированные сахароснижающие препараты)⁸



Регистрационный номер: ЛС-002221
Торговое название препарата: БАЕТА[®]
Международное непатентованное название (МНН):
Эксенатид.
Лекарственная форма. Раствор для подкожного введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Мониторинг

Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в дополнение к диете и физической нагрузке для достижения адекватного гликемического контроля.
Комбинированная терапия.
Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, прозодолу, сульфонилмочевине, тиазолидинону, комбинации метформина и прозодола, сульфонилмочевине или метформина и тиазолидинона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля.
Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к комбинации препаратов базального инсулина и метформина для улучшения гликемического контроля.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата
- Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического ketoacidоза
- Тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта с отсутствующим парезом желудка
- Беременность и грудное вскармливание
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА[®] у детей не установлена)
- Острый панкреатит

С осторожностью: панкреатит в анамнезе.

Способ применения и дозы

Препарат БАЕТА[®] вводится подкожно в область бедра, живота или плеча. Начальная доза составляет 5 мг, которую вводят два раза в сутки в любой

момент в течение 60-минутного периода времени перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропусков инъекций препарата лечение продолжается без изменения дозы. Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата БАЕТА[®] можно увеличить до 10 мг два раза в сутки.

При совместном назначении препарата БАЕТА[®] с метформин, тиазолидиноном или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина или тиазолидинона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА[®] с прозодолем сульфонилмочевине может потребоваться снижение дозы прозодола сульфонилмочевине с целью снижения риска гипогликемии.

Побочное действие

Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10%); часто (≥1% и <10%); нечасто (<0,1% и <1%); редко (<0,01% и <0,1%); очень редко (<0,01%).
Очень часто – кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, снижение аппетита, головвокружение; редко – кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение).
При применении препарата БАЕТА[®] в качестве монотерапии, частота возникновения случаев гипогликемии составляет 5% по сравнению с 1% плацебо.
Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными.

Комбинированная терапия

Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10%); часто (≥1% и <10%); нечасто (<0,1% и <1%); редко (<0,01% и <0,1%); очень редко (<0,01%). Очень часто – тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с

прозодолом, сульфонилмочевинными препаратами, инсулином); часто – диспепсия, дрожь, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроинтестинальный рефлюкс; нечасто – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений; меторокс редко – сыпь, кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение), дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей), ангионевротический отек, острый панкреатит; анафилактическая реакция. Обобщаясь о нескольких случаях повышения усугубления течения хронической почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; очень редко – гипогликемия увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА[®] с прозодолом сульфонилмочевинными, необходимо предусмотреть снижение дозы прозодола сульфонилмочевинными при увеличении риска гипогликемии.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 2,4 мл. По одной шприц-ручке вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию шприц-ручки в пакете картонной. Условие хранения При температуре 2-8 °С. Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25 °С не более 30 дней. Не замораживать. Предохранять от воздействия света. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности. Препарат имеет противопоказания, перед применением ознакомиться с полной инструкцией по применению⁹

Нарушения со стороны иммунной системы:

анафилактическая реакция (очень редко).
Нарушения со стороны нервной системы: дегидратация, обычно ассоциированная с тошнотой, рвотой и/или диареей, снижение массы тела.

Нарушения со стороны эндокринной системы: дисфункция, синдрома Шейнера-Видера.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, усугубление хронической почечной недостаточности, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, гипертонический криз, инфаркт миокарда, инсульт.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко), в очень редких случаях – некрозирующий или гангренозный.

Нарушения со стороны кожных покровов: сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Нарушения со стороны лабораторных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, увеличение активности печеночных трансаминаз (при комбинировании с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечения.

Нарушения со стороны зрения: изменение зрения.

Нарушения со стороны дыхания: одышка, кашель, бронхит.

Нарушения со стороны крови: снижение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита.

Нарушения со стороны почек: повышение креатинина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны печени: повышение активности печеночных трансаминаз.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, запоры, нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, гипертонический криз, инфаркт миокарда, инсульт.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко), в очень редких случаях – некрозирующий или гангренозный.

Нарушения со стороны кожных покровов: сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Нарушения со стороны лабораторных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, увеличение активности печеночных трансаминаз (при комбинировании с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечения.

Нарушения со стороны зрения: изменение зрения.

Нарушения со стороны дыхания: одышка, кашель, бронхит.

Нарушения со стороны крови: снижение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита.

Нарушения со стороны почек: повышение креатинина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны печени: повышение активности печеночных трансаминаз.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, запоры, нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, гипертонический криз, инфаркт миокарда, инсульт.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко), в очень редких случаях – некрозирующий или гангренозный.

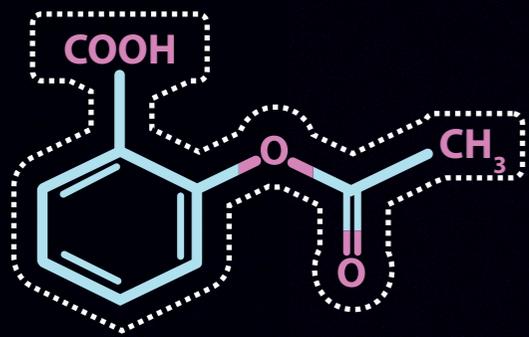
Нарушения со стороны кожных покровов: сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Нарушения со стороны лабораторных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, увеличение активности печеночных трансаминаз (при комбинировании с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечения.

¹ После завтрака и ужина¹; Diamant et al. Diabetes Care 2014;37(10):2763-2773; 2. Fineman M.S., et al. Diabetes Care. 2003; 26: 2370-2377. Воспроизведено с разрешения The American Diabetes Association; 3. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Clin Ther. 2007;29:2333-2348; 4. Bunck MC et al. Diabetes Care. 2009;32:762-768; 5. Heine RJ et al. Ann Int Med. 2005;143:559-566; 6. Davies MJ et al. Diabetes Obes Metab. 2009;11:1153-1162; 7. Nauck MA et al. Diabetologia. 2007;50:259-267; 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Баета с учетом изменений 1-7. Регистрационное удостоверение № ЛС 002221 от 09.06.2011 г.

ООО «АстраЗенека Фармацевтикалс»: Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1, Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

BYE 843_001_011-26/07/2015



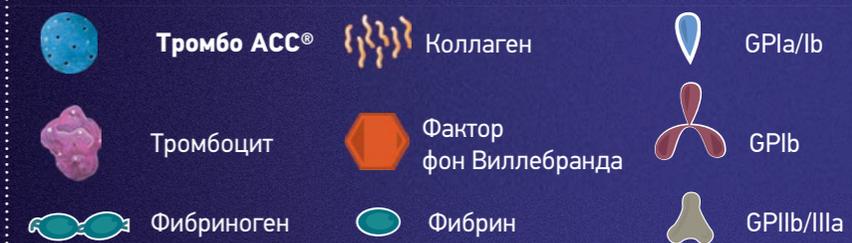
Тромбо АСС® в профилактике тромбообразования



Тромбо АСС® – препарат ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой пленочной оболочке¹

- Выбор специалистов для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, стабильной и нестабильной стенокардии, тромбозов глубоких вен, тромбоемболии после операций²
- Уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка¹
- Имеет 2 оптимальные дозировки – 50 и 100 мг – для приема 1 раз в сутки¹
- Доступен каждому пациенту для длительной терапии – можно приобрести в аптеке без рецепта врача
- Выпускается в экономичной упаковке № 100

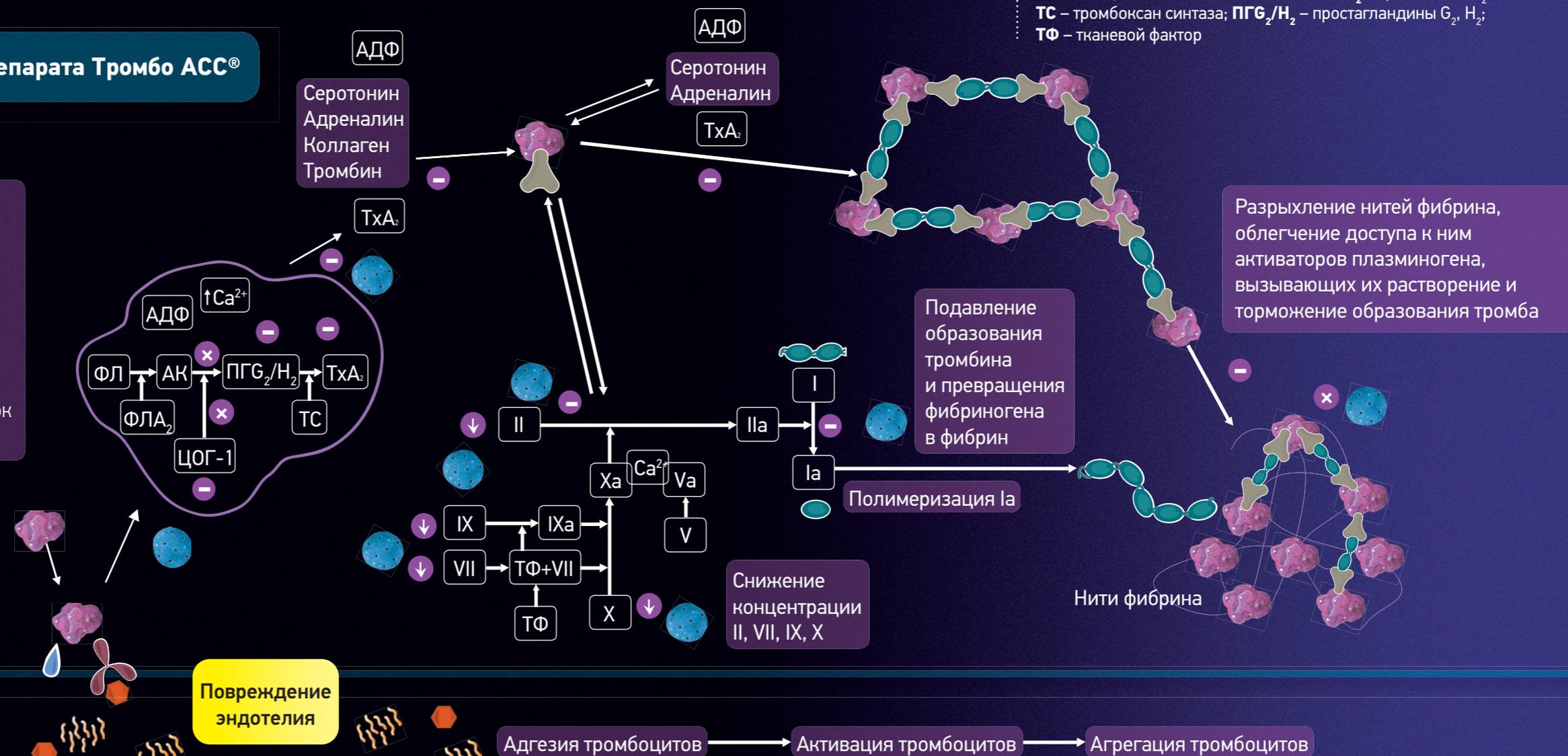
Условные обозначения



ФЛ – фосфолипиды; **ФЛА₂** – фосфолипаза A₂; **АК** – арахидоновая кислота; **ЦОГ-1** – циклооксигеназа 1; **ТхА₂** – тромбоксан A₂; **ТС** – тромбоксан синтаза; **ПГГ₂/H₂** – простагландины G₂, H₂; **ТФ** – тканевой фактор

Механизм действия препарата Тромбо АСС®

Антиагрегантный эффект препарата **Тромбо АСС®** наиболее выражен в тромбоцитах (они не способны повторно синтезировать ЦОГ), развивается после применения малых доз и сохраняется в течение 7 суток после однократного приема



1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата Тромбо АСС®. 2. Частота назначений специалистами TH АСК-группы, Synovate Comcon, весна 2015. 3. Undas A y col. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelets. En Blood. MARZO. 2007. Vol. 09. No. 6. pp: 2285-2292. 4. Badimon L y Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. En Revista Española de Cardiología. Supl. 2013. Vol. 13 (B), pp: 8-15. 5. López Farré A y Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. En Revista Española de Cardiología. Supl. 2013. Vol. 13 (B), pp: 2-7.





ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбозов после операций

Рег. уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Частота назначений специалистами ТН АСК-группы, Synovate Comcon, весна 2015

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

Производитель: «Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ», Австрия

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

реклама

TRASS-0316-RU-829

VALEANT

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОМБО АСС®

Регистрационный номер: П NO13722/01.

Торговое название: Тромбо АСС®.

Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 50 и 100 мг. По 14 или 20 таблеток в ПВХ/Ал блистер. По 2 блистера или по 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Показания к применению: первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст); вторичная профилактика инфаркта миокарда (повторного); стабильная и нестабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактика преходящего мозгового кровообращения; профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий); профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей (в том числе при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (I и III триместр) и период лактации; возраст до 18 лет; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлда – Пью); хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечных кровотечениях (в анамнезе), почечной недостаточности (КК более 30 мл/мин), печеночной недостаточности (ниже класса В по шкале Чайлда – Пью), бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, лекарственной аллергии, в том числе к препаратам группы НПВП, анальгетикам, противовоспалительным, противоревматическим средствам; беременности (II триместр), при предполагае-

мом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зуба); при одновременном приеме со следующими лекарственными средствами (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Способ применения и дозы: внутрь. Перед едой. Препарат предназначен для длительного применения. Длительность терапии определяется врачом.

- Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска; профилактика повторного инфаркта миокарда, стенокардия; профилактика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения; профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах: 50–100 мг/сут.
- Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей: 100–200 мг/сут.

Побочное действие: со стороны пищеварительного тракта: тошнота, изжога, рвота, болевые ощущения в области живота; редко – язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе перфоративные, желудочно-кишечные кровотечения, преходящие нарушения функции печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз. Со стороны центральной нервной системы: головкружение, снижение слуха, шум в ушах, что может быть признаком передозировки препарата. Со стороны системы кроветворения: повышенная частота периоперационных (интра- и постоперационных) кровотечений, гематом, носовых кровотечений, кровоточивости десен, кровотечений из мочеполовых путей. Имеются сообщения о серьезных случаях кровотечений, к которым относятся желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг (особенно у пациентов с артериальной гипертензией, не достигших целевых показателей артериального давления (АД) и/или получавших сопутствующую терапию антикоагулянтными средствами), которые в отдельных случаях могут носить угрожающий жизни характер. Кровотечения могут приводить к развитию острой или хронической постгеморрагической/железододефицитной анемии (например, вследствие скрытого кровотечения) с соответствующими клинико-лабораторными симптомами (астения, бледность, гипоперфузия). Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, ринит, отек слизистой оболочки полости носа, ринит, бронхоспазм, кардио-респираторный дистресс-синдром, а также тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Претензии потребителей направлять в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, тел./факс: +7 (495) 510-28-79

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

VALEANT



№5 2016

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ КАРДИОЛОГИЯ

Д.А. НАПАЛКОВ, А.А. СОКОЛОВА
Длительное применение аписабана у 91-летней пациентки с фибрилляцией предсердий, имеющей высокие риски тромбоэмболических и геморрагических осложнений. 10

Р.И. СТРЮК, М.И. СВИРИДОВА, А.М. МКРТУМЯН
Метаболические эффекты миметика глюкагоноподобного пептида-1 у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с кардиоваскулярной патологией 14

Е.М. НИФОНТОВ, М.М. ГАЛАГУДЗА, И.С. ТРУСОВ
Тромболизис – чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: смена акцентов. . 20

В.В. РАФАЛЬСКИЙ, А.В. КРИКОВА
Клиническая фармакология ацетилсалициловой кислоты и особенности лекарственных форм – ключ к эффективному и безопасному применению для профилактики тромбозов. 26

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. ЗЫКОВА, Г.Н. ЩУКИНА
Эффективность atorvastatina при лечении дислипидемии у больных с метаболическим синдромом 34

■ НЕВРОЛОГИЯ

А.С. КОТОВ, Ю.В. ЕЛИСЕЕВ, Е.В. МУХИНА
Сосудистая деменция 39

И.Б. КУЦЕМЕЛОВ, О.А. БЕРКУТ, Д.В. ХОШАФЯН
Применение холина альфосцерата в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму легкой, средней и тяжелой степени. 42

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР, АЛЛЕРГОЛОГИЯ

А.А. РУЛЕВА, С.М. ХАРИТ, И.В. ФРИДМАН, Д.А. ЛИОЗНОВ, Н.В. ЧИРУН, В.А. АПРЯТИНА
Результаты исследования по сравнительной оценке реактогенности и иммуногенности гриппозных инактивированных вакцин 47

И.Н. ТРОФИМЕНКО, Б.А. ЧЕРНЯК
Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких 52

А.А. ЗАЙЦЕВ
Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей: практические рекомендации 60

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

М.Ф. ОСИПЕНКО, М.И. СКАЛИНСКАЯ, Н.Б. ВОЛОШИНА, М.В. СОЛОВЬЕВ
Выбор ингибитора протонной помпы в условиях антитромбоцитарной терапии у коморбидного пациента. 64

Д.И. ТРУХАН, А.Л. МАЗУРОВ
Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. 70

Р.Г. МЯЗИН
Новые стратегии лечения вирусного гепатита С при использовании ингибиторов протеазы и полимеразы 74

А.В. ТУМАРЕНКО, В.В. СКВОРЦОВ
Современные подходы к фармакотерапии запоров. 80

■ УРОЛОГИЯ

Г.Р. КАСЯН, Л.А. ХОДЫРЕВА, А.А. ДУДАРЕВА, Н.В. ТУПИКИНА, Д.Ю. ПУШКАРЬ
Комбинированное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин 84

Н.Д. АХВЛЕДИАНИ, И.П. МАТЮХОВ, С.Н. АЛЛЕНОВ, Ж.Ш. ИННОЯТОВ
Профилактика нарушений мочеиспускания у пациентов, перенесших фаллопротезирование. 91

Н.Д. АХВЛЕДИАНИ
Лечение вторичного преждевременного семяизвержения, связанного с эректильной дисфункцией 94

■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

С.А. МАРТЫНОВ, М.В. ШЕСТАКОВА, И.М. КУТЫРИНА
Современный взгляд на лечение анемии у больных с диабетическим поражением почек 98

А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН
Алоглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4 с фокусом на кардиоваскулярную безопасность 104

Е.В. ДОСКИНА
Пациент с гипогликемией на приеме врача общей практики. 108

■ РЕВМАТОЛОГИЯ

В.И. МАЗУРОВ, А.А. СЕРГЕЕВА, Е.А. ТРОФИМОВ
Роль препаратов кальция в комплексном лечении постменопаузального остеопороза 114

И.А. СТАРОДУБЦЕВА, Л.В. ВАСИЛЬЕВА
Оценка переносимости и безопасности комплексной терапии вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом с учетом коморбидной патологии 120

■ ГИНЕКОЛОГИЯ

Г.Б. ДИККЕ
Применение лечебных грязей мертвого моря у женщин с нарушением репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита 124

Д.А. ДОРОШЕНКО, А.Р. ЗУБАРЕВ, О.Б. ЛАПОЧКИНА, О.В. КОНЫШЕВА, Е.Е. ТЮЛЬКИНА, Г.Д. ПРИНЦ
Диагностические аспекты спекл-трекинг-эхокардиографии у беременных с синдромом дилатационной кардиомиопатии. 128

О.А. НИКОЛАЕВА, И.И. НИКОЛАЕВ, Л.В. БОРОВКОВА, Т.С. КАЧАЛИНА, И.М. ВАРШАВЕР, М.В. СЕМЕННИКОВ, Т.М. МОТВИЛОВА
Опыт использования натамицина при беременности. 132

Я.З. ЗАЙДИЕВА, О.С. ГОРЕНКОВА, Е.В. КРУЧИННИНА
Разбор клинических случаев лечения женщин, больных различными типами гиперпролактинемии 136

■ ПРАКТИКА

И.А. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН, М.В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН, Е.В. ШИПИЦЫНА, Т.А. ХУСНУТДИНОВА, М.И. ОТВАГИНА, А.М. САВИЧЕВА, Р.С. КОЗЛОВ, Ю.В. ВИННИКОВА, О.Ю. КУЦЕВАЛОВА, И.В. БОРИСОВ
Существует ли проблема мутационной устойчивости к фторхинолонам у Chlamydia trachomatis. Российские данные . 142

С.А. БАБАНОВ, Д.С. БУДАШ
Состояние сердечно-сосудистой системы при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокоптозе от воздействия сварочных аэрозолей 146

Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО
Возможности применения адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 150

■ ДИССЕРТАНТ

Е.А. КИРАСИРОВА, А.В. АРАБЛИНСКИЙ, Н.В. ЛАФУТКИНА, Р.Ф. МАМЕДОВ, О.К. ПИМИНИДИ, Р.А. РЕЗАКОВ
Диагностика и лечение больных с гортанно-трахеальным стенозом. 155

Э.В. ШИХИРМАН, К.В. ПУЧКОВ
Контроль состояния внутрижелудочного баллона 156

О.А. ДЕНИСОВА, М.А. ЛИВЗАН, А.П. ДЕНИСОВ
Современное понимание факторов риска и механизмов формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов пожилого возраста 158



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 последиplomного 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 последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

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

Маев 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 последиplomного 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

Прилеская 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 последиplomного 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 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: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, rodписка@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 14 июня 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 указываются ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается политематический номер нашего журнала, посвященный проблемам амбулаторной терапии. Материалы номера отражают ситуацию, сложившуюся в российской медицине. В настоящее время, в эпоху бурного развития медицины, общество предъявляет повышенные требования к качеству оказания медицинских услуг. Уровень медицинской помощи и качество жизни пациентов после проведенного лечения должны лежать в основе оценки профессиональной деятельности как отдельных специалистов и учреждений, так и всего здравоохранения в целом. Именно поэтому вопросы диагностики и выбора правильной тактики лечения являются приоритетными для практикующего врача.

В настоящем выпуске обсуждаются актуальные вопросы кардиологии. Представлены данные об эффективности апиксабана у пациентки с фибрилляцией желудочков, имеющей высокие риски тромбоэмболических и геморрагических осложнений; рассматриваются возможности применения аторвастатина при лечении дислипидемии у больных с метаболическим синдромом. Несомненную пользу практикующим врачам принесет более детальное ознакомление с клинической фармакологией ацетилсалициловой кислоты и возможностью применения ее различных лекарственных форм для профилактики тромбозов.

Проблемы неврологии находятся сегодня в центре внимания врачей самых разных специальностей, актуальны они и для общетерапевтической практики. Хочется отметить работы, посвященные тактике ведения пациентов с черепно-мозговой травмой, современным возможностям диагностики и лечения сосудистой деменции.

В материалах номера обсуждаются вопросы комбинированного лечения симптомов нижних мочевых путей у мужчин, оптимальной фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, современные аспекты лечения постменопаузального остеопороза.

Мы надеемся, что предлагаемый номер журнала, подготовленный профессионалами высокого уровня в области клинической медицины, убедительно раскрывает большие возможности современной медицины. Широкий обмен накопленным опытом и знаниями между ведущими специалистами, открытое и всестороннее обсуждение актуальных проблем современной медицины на страницах нашего журнала будут полезны для поиска оптимальных решений врачам любых специальностей.

**Людмила Головина,
научный редактор**

МИНЗДРАВ ПРОТИВ ЛИКВИДАЦИИ ФОМС

Министерство здравоохранения категорически не поддерживает идею ликвидации Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС). Глава Минздрава России Вероника Скворцова заявила, что ликвидация ФОМС является популизмом в чистом виде. Она напомнила, что сейчас в России действует единая перераспределительная система, согласно которой не имеет значения, в каком именно регионе оказывается медицинская помощь. Глава ведомства также добавила: «Если мы вернемся к механизму сметного финансирования, выделение денег из общей системы станет невозможным, потому что каждый региональный бюджет будет изолирован, и это будут более сложные перерасчеты». Скворцова сообщила, что Минздрав готовит предложения по совершенствованию механизма обязательного медицинского страхования. По словам министра, речь идет о создании аппарата страховых поверенных.



КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА

Исследователям из Гарвардского университета (Harvard University) и Медицинской школы при Вашингтонском университете (Washington University School of Medicine) удалось получить бета-клетки, продуцирующие инсулин, из индуцированных плюрипотентных клеток пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Результаты работы опубликованы в журнале Nature. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили, что бета-клетки, полученные из стволовых клеток больных СД 1-го типа (T1D SC-β), функционально неотличимы от обычных бета-клеток. Как показали опыты на мышах, T1D SC-β защищали грызунов от развития аллоксан-индуцированного диабета. При этом в ответ на введение различных противодиабетических препаратов в T1D SC-β увеличивалась выработка инсулина. Разработчики новой технологии получения бета-клеток надеются, что в будущем она сможет применяться для лечения пациентов с СД 1-го типа.



НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила новые рекомендации по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Эксперты ВОЗ рекомендовали внедрить укороченную программу лечения МЛУ-ТБ для пациентов, отвечающих на терапию антибиотиками второго ряда. Курс терапии рассчитан на 9–12 месяцев, а не на стандартные 18–24. Нередко пациентам сложно в течение длительного времени принимать противотуберкулезные препараты из-за их токсичности и большого числа побочных эффектов. Сокращение срока терапии должно повысить приверженность пациентов к лечению, отметили в международной организации. По словам директора глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом Марио Равильоне (Mario Raviglione), принятие новой методики лечения будет способствовать решению проблемы распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Для отбора пациентов, которым подходит укороченный курс терапии, в ВОЗ рекомендуют использовать новый тест для определения устойчивости МЛУ-ТБ к антибиотикам второго ряда. Диагностический тест MTBDRsl за 24–48 ч позволяет идентифицировать генетические мутации штаммов МЛУ-ТБ. В настоящее время определение мутаций бактерий занимает более 3 месяцев.



ПОВТОРНЫЙ ИНФАРКТ РАЗВИВАЕТСЯ У КАЖДОГО ЧЕТВЕРТОГО ПАЦИЕНТА

Исследование, проведенное специалистами медицинского центра Университета Утрехта (University Medical Center Utrecht), показало, что у каждого четвертого пациента, перенесшего инфаркт, в течение 4 лет развивается повторный приступ. Исследователи изучили медицинскую информацию о почти 25 тыс. пациентах, собранную в британской базе данных CALIBER. Для анализа отбирались данные о госпитализации и смертности больных с инфарктом. Было установлено, что из 25 тыс. пациентов с инфарктом, обратившихся в больницу с 1 января 1998 г. по 25 марта 2010 г., 24,3% в течение 4 лет перенесли повторный сердечный приступ. Авторы работы подчеркивают, что при наличии сахарного диабета риск развития повторного инфаркта повышался на 44%, мерцательной аритмии – на 63%, заболевания периферических артерий – на 38%, при хронической обструктивной болезни легких – на 28%. По словам авторов исследования, вероятность повторного инфаркта также зависит от возраста и социального положения пациента.



ЗА НАРУШЕНИЕ ПРАВИЛ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИДЕТСЯ ОТВЕЧАТЬ

Комиссия по законопроектной деятельности правительства РФ одобрила законопроект об административной ответственности за нарушения законодательства в сфере здравоохранения. Действующее законодательство не устанавливает административную ответственность за ряд нарушений в сфере здравоохранения, даже если они влияют на оценку эффективности и безопасности лекарственных препаратов, что не позволяет в полной мере применять меры воздействия при выявлении Росздравнадзором нарушений качества и безопасности медицинской деятельности. В новом законопроекте предлагается ввести административную ответственность в т. ч. за нарушения правил проведения клинических и доклинических исследований, порядков оказания медицинской помощи, проведения медицинских экспертиз, осмотров и освидетельствований, а также порядка назначения и выписывания медикаментов. В правительстве подчеркивают, что законопроект направлен на создание централизованной системы государственного контроля над качеством работы медицинских и фармацевтических организаций, повышение эффективности и результативности контрольно-надзорной деятельности и ориентацию государственного контроля на предупреждение, выявление и пресечение нарушений в сфере здравоохранения.



ТРЕТИЙ ФОРУМ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ НАУКИ

19 мая 2016 г. в отеле «Рэдиссон-Славянская», Москва, состоялся Третий Форум университетской науки с международным участием. Это мероприятие проводится с 2014 г. и уже зарекомендовало себя как эффективная площадка для обсуждения результатов фундаментальных и прикладных исследований, выполняемых в МГМСУ им. А.И. Евдокимова и других российских и зарубежных организациях. Тематика Форума-2016 «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» была определена три года назад. В мероприятии приняли участие крупнейшие российские специалисты, работающие над проблемами научного прогнозирования и снижения ятрогенных рисков, представители РОНЦ им. Н.Н. Блохина, РМАПО Минздрава России и др., а также известные зарубежные ученые.

Министерство здравоохранения представлял замдиректора Департамента общественного здоровья и коммуникаций В.Н. Бузин, который зачитал обращение от первого замминистра здравоохранения И.Н. Каграманяна о важности таких мероприятий, на которых происходит не только обмен опытом, но и поиск ответов на актуальные вопросы медицины. Президент МГМСУ им. А.И. Евдокимова доктор медицинских наук, профессор Н.Д. Ющук отметил: «Отрадно, что форум набирает силу, и мы рады видеть наших японских коллег, рады, что присутствуют студенты и могут увидеть научную программу международного уровня».

Доклады, прозвучавшие на форуме, вызвали живой интерес аудитории. Коллеги из университетской клиники Тоттори (Япония), профессора Т. Атуши и Н. Хирошиге поделились опытом использования робота Да Винчи в операциях в области торакальной хирургии и в урологии и представили примеры уникальных в своем роде роботизированных операций. Заведующий кафедрой урологии МГМСУ Д.Ю. Пушкарь рассказал о подобных операциях, проводимых в России. В своем выступлении он указал в т. ч. и на имеющиеся пока недостатки использования робототехники. «Тем не менее, – подчеркнул эксперт, – наука движется вперед, и есть уверенность, что мы близки к созданию искусственного интеллекта».

Один из ключевых организаторов форума, проректор по научной работе и международной деятельности Е.А. Вольская дала высокую оценку представленным на Форуме работам: «Мы увидели великолепные исследования, которые обозначают прорывы медицины, будущее хирургии, безопасное для пациента».

После пленарного заседания состоялась пресс-конференция, где на вопросы журналистов ответили ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова О.О. Янушевич и профессора Тоттори Т. Атуши и Н. Хирошиге. Особый интерес у представителей СМИ вызвали проблема обучения роботизированным операциям в системе медицинского образования РФ и Японии, преимущества и недостатки таких операций, возможности внедрения их в базовое хирургическое образование.

Подводя итоги мероприятия, ректор МГМСУ им. А.И.

Евдокимова О.О. Янушевич отметил: «Форум зримо набирает обороты, и мы видим, что год от года его масштаб только растет. Уровень докладов, изучаемая в них проблематика и, самое главное, проявляемый интерес к этой площадке позволяют надеяться, что форум университетской науки ждут очень серьезные перспективы».



Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ – снижение риска инсульта/системных тромбоэмболий по сравнению с варфарином*

БЕЗОПАСНОСТЬ – меньше риск больших кровотечений по сравнению с варфарином*

ЭЛИКВИС®
апиксабан

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс I и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, клинически значимые кровотечения; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: тяжелые нарушения функции печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений: врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозировка:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, predisposing к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлениях ТГВ и/или ТЭЛА, составленной, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Эликвис® (апиксабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Gagliotti G et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



000 «Пфайзер», Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10. Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

WRLUQ10151188

ВЕДУЩИЕ ПРОФЕССИОНАЛЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ОБСУДИЛИ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Ведущие специалисты в области инфекционных заболеваний и клинической фармакологии в рамках научной конференции «Актуальные проблемы использования антибиотиков» обсудили наиболее важные вопросы, связанные с рациональным применением антибиотиков. Согласно исследованиям, антибиотики хранятся в домашних аптечках у 90% россиян. И в большинстве случаев пациенты используют эти препараты самостоятельно, без консультации с врачом. Специалисты здравоохранения высказывают тревогу по этому поводу, заявляя, что самолечение крайне опасно и является одной из причин роста уровня резистентности среди основных возбудителей инфекционных заболеваний. Антибиотики – дорогостоящие лекарственные препараты. Многие потребители отдадут предпочтение дженериковым антибиотикам из-за их более низкой стоимости. В таких случаях чрезвычайно важно применять дженериковые препараты, которые максимально эквивалентны оригинальному лекарственному средству. По мнению главного специалиста, клинического фармаколога Департамента здравоохранения г. Москвы профессора Марины Журавлевой: «Применение дженериковых антибиотиков оказывает положительное влияние на доступность современной терапии для широких слоев населения. Основными критериями при выборе такого препарата является высокий профиль безопасности и международный опыт применения лекарственного средства». Участники дискуссии сошлись во мнении, что сегодня в России динамичный рынок лекарственных средств, на котором представлены как оригинальные препараты, так и качественные дженерики. Однако ключевым вопросом рациональной антибиотикотерапии и профилактики резистентности остается четкое соблюдение рекомендаций врача по выбору препарата и использование антибиотиков строго в соответствии с предписаниями специалистов.



АСПИРИН ЭФФЕКТИВЕН ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА

Прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) сразу же после транзиторной ишемической атаки значительно сокращает вероятность развития инсульта в ближайшие несколько дней. Об этом свидетельствуют результаты исследования, опубликованные в журнале The Lancet.

Для оценки эффективности АСК были проанализированы данные 15,7 тыс. пациентов, принимавших участие в 12 исследованиях эффективности препарата во вторичной профилактике инсульта. Согласно результатам проведенного анализа, применение АСК примерно на 60% снижает риск повторного ишемического инсульта в течение 6 недель. При отсутствии лечения после транзиторной ишемической атаки инсульт развивается в 5% случаев в течение 2 дней, в 10% – в течение недели и в 15% случаев – в течение месяца.

Авторы исследования считают целесообразным информировать население о важности приема АСК после предполагаемых транзиторных ишемических атак.



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ УСКОРЯЮТ СТАРЕНИЕ СОСУДОВ

Постоянное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) негативно влияет на состояние эндотелия и ускоряет старение сосудов. К такому выводу пришли специалисты из Института методических исследований в Хьюстоне (Houston Methodist Research Institute). Их работа была опубликована на сайте журнала Circulation Research.

В работе американских исследователей было показано, что постоянное применение ИПП ускоряет биологическое старение клеток эндотелия, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов. «Ингибиторы протонной помпы снижают содержание нуклеиновой кислоты в лизосомах клеток эндотелия. Однако лизосомы нуждаются в кислотах для нормальной работы. При нарушении функционирования лизосом наблюдается ускорение процесса старения клеток», – сообщил ведущий автор работы Джон Кук (John Cooke).

Ингибиторы протонной помпы чаще всего применяются для лечения язвы желудка и рефлюксной болезни. Несмотря на то что в целом эти препараты безопасны, по данным многочисленных исследований, их длительное использование связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также острой почечной недостаточности и деменции.



ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕТЫРЕХНЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

На Международном конгрессе по заболеваниям печени были представлены результаты II фазы клинического исследования комбинированной терапии гепатита С на основе экспериментального инъекционного препарата RG-101. Препарат специфичен к микроРНК-122, которая необходима вирусу гепатита С для репликации.

В многоцентровом клиническом исследовании приняли участие 79 пациентов с вирусным гепатитом С 1-го и 4-го генотипа. Все участники исследования не проходили ранее специфического лечения. Каждому пациенту на 1-й и 29-й день вводился RG-101 из расчета 2 мг/кг. Также участники прошли четырехнедельный курс ледипасвира/софосбувира, симепревира или даклатавира. Устойчивый вирусологический ответ через 8 и 12 недель после начала лечения наблюдался у 97,4 и 100% пациентов. Как отмечают авторы исследования, экспериментальная терапия в целом переносилась хорошо, у 11,4% пациентов отмечались незначительные побочные эффекты (головные боли и усталость). Если препарат RG-101 будет одобрен регуляторными органами, появится средство, позволяющее вылечить гепатит С за 4 недели. Стандартный курс терапии рассчитан на 12 недель.



ДВОЙНАЯ СИЛА ВЕЗОМНИ. ЕСЛИ МОЧЕИСПУСКАНИЕ МЕШАЕТ ЖИТЬ

На российский рынок выводится новый комбинированный препарат для лечения СНМП у мужчин.

В настоящее время более 60% мужчин старше 50 лет испытывают проблемы с мочеиспусканием [1]. В 2002 г. Международным обществом по проблемам, связанным с недержанием мочи (ICS), был предложен термин *симптомы нижних мочевых путей* (СНМП), объединивший три группы симптомов: накопления, опорожнения и после мочеиспускания. Более чем у половины пациентов диагностируются симптомы накопления (51,3%). К симптомам накопления относят учащенное мочеиспускание в дневное время, никтурию (когда пациенту приходится просыпаться, чтобы помочиться), urgency (непреодолимое желание помочиться) и недержание мочи [2]. Нередко наблюдается сочетание разных групп СНМП [5]. СНМП могут сопровождать различные заболевания и состояния, однако преобладающим этиологическим фактором является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), характеризующаяся клеточными разрастаниями в транзиторной зоне предстательной железы и повышением тонуса гладкой мускулатуры в зоне шейки мочевого пузыря. В результате этих гистологических и патофизиологических процессов возникает функциональная обструкция нижних мочевых путей.

Известно, что за повышение тонуса гладкой мускулатуры и развитие симптомов наполнения во многом ответственны мускариновые холинэргические рецепторы. Блокада мускариновых рецепторов способствует расслаблению гладкомышечных клеток и снижению порога чувствительности мочевого пузыря. Этот механизм является точкой приложения ингибиторов мускариновых рецепторов, все активнее применяемых в консервативной терапии СНМП. Помимо антагонистов М-холинорецепторов, медикаментозная терапия СНМП у мужчин включает α -блокаторы, способствующие расслаблению гладкой мускулатуры предстательной железы, простатической уретры и шейки мочевого пузыря.

Европейской ассоциацией урологов в 2015 г. выпущены рекомендации по лечению СНМП у мужчин, где α -адрено-блокаторы определены в качестве препаратов выбора чаще при ИВО, обусловленной ДГПЖ, антимускариновые препараты рекомендованы для коррекции симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Кроме того, эти группы средств предлагается использовать совместно у мужчин с не-нейрогенными СНМП от умеренной до тяжелой степени при неэффективности монотерапии любого из этих препаратов (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций В) [3].

В настоящее время уже накоплен опыт применения α 1-блокаторов и антагонистов мускариновых рецепторов, в частности тамсулозина и солифенацина, в составе комбинированной терапии у мужчин с СНМП.

Все эти данные послужили основанием для создания и выведения на международный рынок комбинированного препарата, содержащего 0,4 мг тамсулозина и 6 мг солифенацина, в виде таблетки с модифицированным высвобождением. Теперь новый комбинированный препарат для лечения СНМП/ДГПЖ Везомни компании АО «Аstellас Фарма» стал доступен и российским урологам и пациентам [4]. Везомни выпускается в двух фасовках: по 10 и 30 таблеток. Входящий в состав препарата тамсулозин – самый назначаемый урологами α -блокатор [5], а солифенацин – лидер рынка средств для лечения ГМП [6]. По данным международных исследований, до 49% пациентов с СНМП/ДГПЖ беспокоят симптомы, которые купирует препарат Везомни.

Рынок рецептурных препаратов для лечения ДГПЖ составляет более 3,5 млрд руб. в год, и препараты компании «Аstellас» (Омник и Омник Окас) занимают первое место по объему продаж [6].

Цена препарата Везомни (тамсулозин + солифенацин) в России равна цене Омника Окас (тамсулозин). Это обстоятельство дает возможность пациентам иметь более полный контроль над симптомами заболевания без дополнительных расходов.

Источники

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. PopulationBased Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study, 04 October 2006. *Eur Urol*, 2006, 50(6): 1306-15.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002, 21: 167-78.
3. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 2015 Jun, 67(6): 1099-109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Везомни ЛП-003196-14092015.
5. IMS Health Retail Audit, H1 2015.
6. Данные исследования Prindex™ «Мониторинг назначения лекарственных препаратов». ООО «Синовейт Комкон», 2015, апр.



СОЗДАН НОВЫЙ КЛАСС ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Сотрудники Университета Дьюка в Дареме и Университета Вашингтона в Сент-Луисе взяли за основу соединение GSK205. Оно используется в экспериментах как блокатор ионных каналов TRPV4, которые выполняют в клетках разнообразные функции, в т. ч. играют важную роль в формировании механической, температурной и болевой чувствительности, а также развитию воспаления.

Ученые создали 7 первичных модификаций молекулы GSK205 (их маркировали как 16-n) и проверили их действие на TRPV4 в культуре нейронов крыс. На основании полученных данных они синтезировали еще одно вещество (16-19), которое совмещало химические свойства 2 наиболее активных молекул (16-8 и 16-18). Эксперименты показали, что все 3 вещества блокируют TRPV4 в дозах, в разы меньших, чем GSK205, причем 16-8 и 16-19 эффективнее 16-18. Опыты с использованием хондроцитов и астроцитов подтвердили, что максимальной эффективностью (в 10 раз большей, чем GSK205) обладает 16-8.

При проверке селективности и токсичности выяснилось, что 16-8 и 16-19 блокируют также ионные каналы TRPA1, которые принимают участие в восприятии боли и воспалении. При этом эффективная доза оказалась в 50–100 раз меньше токсической, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности.

Эти вещества испытали на двух моделях боли у мышей: раздражении ветвей тройничного нерва инъекцией формалина и лекарственном панкреатите. Оказалось, что 16-8 и 16-19 эффективно устраняют боль, а 16-8 уменьшает также проявления воспаления. Таким образом, производные GSK205 могут стать новым классом обезболивающих и противовоспалительных средств, если их эффективность и безопасность подтвердится в дальнейших доклинических и клинических испытаниях.



МИГРЕНЬ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Результаты проспективного когортного исследования, опубликованные в British Medical Journal, свидетельствуют, что женщины, страдающие мигренью, подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Исследователи из берлинской клиники Шарите, Гарвардской медицинской школы и ее клинических баз в Бостоне проанализировали медицинские данные 115 541 женщины за период с 1989 по 2011 г. На момент включения в исследование участницам было 25–42 года, у них не были зарегистрированы ССЗ. У 15,2% участниц (17 531) была диагностирована мигрень. В течение 20 лет наблюдения авторы зафиксировали 1 329 осложнений ССЗ и 223 связанные с ними смерти. Исследователи пришли к заключению, что у пациенток с мигренями на 50% повышен риск развития ССЗ, а также увеличен риск смерти от осложнений ССЗ. Ученые подчеркивают необходимость разработки специальных методов профилактики ССЗ у пациенток, страдающих мигренями.



ПРОШЛИ ПЕРВЫЕ ИСПЫТАНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ НОСИМОЙ ПОЧКИ

Исследователи из Школы общественного здоровья при Вашингтонском университете (University of Washington School of Public Health) провели испытания искусственной носимой почки, которая может стать альтернативой гемодиализу. Авторы считают, что созданная ими искусственная почка будет усовершенствована, после чего можно будет начать использовать ее в клинической практике. Прототип устройства был испытан на семи пациентах, каждый из которых носил искусственную почку в течение суток. Виктор Гура (Victor Gura) и его коллеги изучали безопасность и эффективность устройства, а также просили пациентов оценить удобство использования искусственной почки.

Устройство функционирует подобно здоровой почке, помогая удалять из крови мочевину, креатинин и фосфор, а также излишки соли и воды. При этом пациентам не нужно соблюдать специальную диету, которая рекомендована перед проведением диализа, т. к. искусственная почка помогает поддерживать баланс электролитов в крови. К сожалению, из-за технических проблем, возникших при использовании устройства у одного из пациентов, исследование пришлось завершить досрочно, однако ученые уверены, что неполадки удастся устранить в ближайшее время. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, оценили преимущества искусственной носимой почки, которая гораздо удобнее традиционной процедуры диализа.



РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА С ПОМОЩЬЮ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Исследовательская группа из Стэнфорда во главе с Гэри Штейнбергом (Gary Steinberg) предложила новую методику реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Речь идет об инъекциях стволовых клеток в головной мозг. Как подчеркивают исследователи, такая терапия может быть эффективна спустя несколько месяцев или даже лет после инсульта. Методика была испытана на 18 пациентах, среди которых были больные, перенесшие инсульт более полугода назад, частично или полностью парализованные, и которым не удалось подобрать эффективную терапию. Средний возраст участников составлял 61 год. Подвижность их оценивалась по 100-балльной шкале, средний балл составил 11,4.

Участникам вводили мезенхимальные стволовые клетки, взятые у здоровых доноров. Клетки были модифицированы и экспрессировали белок Notch1, необходимый для процесса развития головного мозга у младенцев. Инъекции вначале были протестированы на крысах, однако эффект от введения клеток сохранялся лишь в течение месяца.

Двигательные улучшения стали заметны у всех участников эксперимента через месяц после введения стволовых клеток. Через несколько дней пациенты смогли поднимать руки над головой, а некоторые из них начали ходить спустя несколько месяцев или лет после инсульта. При этом чем моложе были пациенты, тем быстрее шел процесс восстановления. Авторы исследования пока не понимают, с чем связаны такие значительные улучшения, они предполагают, что стволовые клетки секретируют факторы роста, стимулирующие образование новых связей между нейронами. Сейчас планируется более масштабное исследование, в котором примут участие уже 156 человек, при этом треть участников получит плацебо, что позволит оценить эффективность методики.



СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И КАК С НИМ БОРОТЬСЯ

Повышенная утомляемость, общая слабость, постоянная усталость и недомогание — примета нашего времени, нашего ритма жизни. Указанные симптомы могут возникнуть как у молодых людей и людей среднего возраста (загруженность на работе, конфликты в семье и т. д.), так и у лиц пожилого и старческого возраста (физический труд на дачных участках, хронические заболевания). При наличии у человека сохраняющихся более 6 мес. чувства утомления, недостатка энергии стоит заподозрить синдром хронической усталости (СХУ). Точная причина хронической усталости пока не выяснена, и исследования могут занять годы.

СХУ — это беспричинная, сильно выраженная, изматывающая организм общая усталость, не проходящая после отдыха, мешающая человеку жить в привычном для него ритме. Характерны изменчивость настроения в течение дня под влиянием самых незначительных психогенных факторов и периодически возникающее состояние депрессии, астенические синдромы. Нарушается терморегуляция, нередко резкая потеря веса (до 10–12 кг за 2 мес.), тоже вызванная мозговыми нарушениями. Могут развиваться светобоязнь, кишечные расстройства, головные боли, головокружение, учащенное сердцебиение, ломота в суставах и мн. др. У женщин наблюдается усиление предменструального синдрома.

Для лечения утомления, хронической усталости, астении, к сожалению, не всегда удается подобрать один эффективный препарат. Основной принцип помощи пациентам заключается в комплексной симптоматической терапии. Ее обычно начинают с применения препаратов, способствующих улучшению общего состояния пациентов, нормализации сна, восстановлению умственной и физической активности, что особенно важно у пожилых пациентов, у которых часто наблюдаются сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия). С этой точки зрения наиболее перспективно использование комбинации ноотропных и метаболитических препаратов, в частности аминифенилмасляной кислоты и мельдония.

Аминифенилмасляная кислота (Анвифен®) — это ноотропный препарат, который, воздействуя на GABA-ергические рецепторы, облегчает передачу нервных импульсов в ЦНС, оказывая транквилизирующее действие. Препарат улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации его метаболизма и влияния на мозговой кровоток. Уменьшает вазовегетативные симптомы (головная боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна,

раздражительность, эмоциональная лабильность). При курсовом приеме повышает умственную работоспособность (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций), увеличивая толерантность к умственным нагрузкам, что особенно важно у работоспособного населения. Способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства, нормализует сон.



Мельдоний (Идринол®) подавляет фермент гамма-бутиробетаингидроксигеназу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), устраняя гипоксию клеток. Одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. Важным фактом является то, что мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону миокарда, не влияя на не затронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания).

По данным оценки вариабельности ритма сердца, мельдоний (Идринол®) положительно влияет на показатели вегетативной регуляции сердечной деятельности, что уменьшает частоту и продолжительность ишемических эпизодов у больных ИБС при 10–14-дневном использовании препарата. Помимо достоверной антиангинальной и антиишемической эффективности, мельдоний оказывает нормализующее влияние на состояние сим-

патической и парасимпатической нервной системы не только при его длительном применении в составе базисной терапии ИБС, но и при краткосрочном введении препарата. Этот факт особенно важен у больных СХУ, т. к. это заболевание способствует утяжелению органических и функциональных поражений сердечно-сосудистой системы. Очевидно, что механизм действия Идринола определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение физической работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение симптомов перенапряжения, активацию тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. Оказывая антиишемический эффект и защищая нейроны от токсичности, Идринол® повышает активность больных, уменьшает выраженность двигательных дисфункций и симптомы астении, головокружение, тошноту. Таким образом, эффективность Анвифена и Идринола при СХУ не вызывает сомнения. Применение этих препаратов способствует повышению работоспособности, увеличению толерантности к умственным и физическим нагрузкам у пациентов с СХУ, что нивелирует симптомы этого заболевания и значительно улучшает качество жизни пациентов.



Литература

Пизова Н.В. Утомляемость, астения и хроническая усталость. Что это такое? *Consilium Medicum*, 2012, 14(2): 61-64.
 Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив*, 2014, 1: 66-71.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА

У 91-ЛЕТНЕЙ ПАЦИЕНТКИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ИМЕЮЩЕЙ ВЫСОКИЕ РИСКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов в пожилом возрасте представляет серьезную проблему для клиницистов. У лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) возраст старше 70 лет является фактором, существенно повышающим риск тромбоэмболических событий, и 71% инсультов на фоне ФП происходит именно в данной возрастной группе [1]. Терапия варфарином у лиц старше 75 лет крайне сложна, с одной стороны, из-за их большей чувствительности к антагонистам витамина К (им часто требуются гораздо меньшие дозы для достижения целевого МНО по сравнению с более молодыми пациентами), а с другой стороны, из-за сильных колебаний МНО вследствие приема сопутствующих лекарств, плохого соблюдения диеты и худшей приверженности терапии антикоагулянтами. Кроме того, не следует забывать, что в этом возрасте существенно повышается вероятность геморрагических событий за счет наличия таких сопутствующих состояний, как хроническая болезнь почек, анемия, а также из-за более частых падений [2]. Для более безопасного ведения пациентов с ФП на варфарине следует чаще контролировать МНО, но, к сожалению, в реальной практике у пожилых пациентов это не всегда возможно.

Ключевые слова:

антикоагулянтная терапия
фибрилляция предсердий
апиксабан

Появление класса прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), не требующих рутинного контроля показателей коагулограммы, позволяет их рассматривать в качестве хорошей альтернативы варфарину в возрастной группе старше 75 лет, исходя из данных субанализа в подгруппах ключевых исследований у пациентов с ФП неклапанной этиологии – Re-LY (дабигатран), ROCKET-AF (ривароксабан) и ARISTOTLE (апиксабан) (табл. 1).

Как видно из таблицы, дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут оказался на 33% эффективней варфарина для профилактики инсульта и системных эмболий у лиц данной возрастной группы, а апиксабан превзошел варфарин как в эффективности (на 21%), так и в безопасности (на 31% больших кровотечений меньше, чем на варфарине).

Не только эти рассуждения были нам необходимы для персонализированного выбора ППОАК в ситуации, которая легла в основу данного клинического наблюдения.

Пациентка N, 91 год, наблюдается в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в течение 9 лет. Из анамнеза известно, что у пациентки с 1993 г. – ФП неклапанной

этиологии постоянной формы, субъективно не ощущаемая. В качестве антикоагулянтной терапии длительное время (с 2001 г.) принимала варфарин с регулярным (2 раза в месяц) контролем МНО: нахождение в целевом диапазоне (TTR) составило >70% времени. Среди сопутствующих заболеваний следует отметить артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (стенокардия III ф.к.), хроническую сердечную недостаточность III ф.к. по NYHA. Кроме того, по данным МРТ были выявлены признаки перенесенного ишемического инсульта. Также у пациентки имеется двусторонний коксартроз с выраженным болевым синдромом, по поводу чего бесконтрольно принимает нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в течение последних нескольких лет. Длительно страдает язвенной болезнью желудка (в 2009 г. – подозрение на желудочно-кишечное кровотечение с падением уровня Hb на 3 г/дл). Креатинин плазмы – 1,3 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI – 51 мл/мин. Пациентка обратилась в кабинет контроля антикоагулянтной терапии для последующего наблюдения и решения вопроса о возможной коррекции антикоагулянтной терапии.

ЭТАПЫ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

1-й этап. Выбор перорального антикоагулянта

Нужно ли менять антикоагулянтную терапию варфарином на ППОАК при наличии удовлетворительного контроля уровня МНО и нахождении в TTR>70% времени?

Риск развития ТЭО у данной пациентки по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет 8 баллов, что характеризует ее как пациентку с очень высоким риском развития кардиоэмболического инсульта до 6,7% в год, таким образом, пациентке однозначно показана антикоагулянтная терапия. Кроме того, данная пациентка находится в группе крайне высокого риска геморрагических событий при приеме антикоагулянтов, имея 5 (!) баллов по шкале HAS-BLED [6].

Таким образом, было принято решение о выборе апиксабана как наиболее безопасного перорального антикоагулянта, исходя из вышеизложенного.

2-й этап. Выбор дозы апиксабана.

Несмотря на то что в инструкции апиксабана снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки требуется только при наличии 2 критериев из 3 (возраст > 80 лет; вес < 60 кг, повышенный уровень креатинина плазмы), мы снижаем дозировку при наличии хотя бы одного данного критерия, если по шкале HAS-BLED пациенты имеют высокий риск кровотечений. Таким образом, было принято решение о назначении апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

В последующие 18 мес. пациентка принимала апиксабан без ишемических и геморрагических событий на его приеме. Затем в один из дней на фоне возникшего приступа стенокардии и применения больших доз нитроглицерина, у пациентки развилась гипотония (АД – 90/50 мм рт. ст.), стойкая дизартрия, онемение левой половины щеки, слабость в левой руке. Произошло немедленное оповещение лечащего врача о сложившейся ситуации, и пациентка была экстренно госпитализирована в нейрореанимационное отделение. Прием апиксабана был приостановлен. По данным КТ геморрагический инсульт сразу же был исключен. По данным МРТ был подтвержден малый ишемический инсульт, генез которого мог быть как кардиоэмболическим, так и атеросклеротическим в связи с наличием выраженного атеросклероза магистральных сосудов шеи. Через несколько дней произошло полное восстановление речи и чувствительности, пациентка была выписана домой.

3-й этап. После инсульта на фоне приема ППОАК: смена антикоагулянтной терапии или продолжение приема апиксабана?

В первую очередь необходимо было клинически оценить сложившуюся ситуацию. Учитывая выраженный

атеросклероз и гипотоническую реакцию на прием нитратов, мы расценили данный эпизод как ишемический инсульт, развившийся на фоне гипотонии. Риски кардиоэмболического инсульта у нашей пациентки стали еще выше, и лишать ее антикоагулянтной терапии было нерациональным. Один из ведущих мировых экспертов в области профилактики инсульта профессор Х.-К. Динер (Германия) в своей обзорной статье пишет: «Несмотря на отсутствие клинических исследований по вторичной профилактике инсульта с помощью ППОАК, именно этот класс препаратов (а не варфарин) обладает преимуществом с позиции баланса "эффективность-безопасность" в данной когорте пациентов». Он предлагает расценивать данный класс как препараты выбора при ведении пациентов с ФП, перенесших инсульт [7]. Неоднократно в ходе своих выступлений на европейских площадках, делясь своим практическим опытом, профессор Динер говорил о том, что, если на фоне терапии ППОАК произошел инсульт или ТИА, но нет четких свидетельств в пользу эмболической его природы, нужно продолжать прежнюю терапию. Мы, со своей стороны, разделяем данную точку зрения.

Один из ведущих мировых экспертов в области профилактики инсульта профессор Х.-К. Динер (Германия) в своей обзорной статье пишет: «Несмотря на отсутствие клинических исследований по вторичной профилактике инсульта с помощью ППОАК, именно этот класс препаратов (а не варфарин) обладает преимуществом с позиции баланса "эффективность-безопасность" в данной когорте пациентов»

Следует отметить, что в метаанализе Ntaios et al. [8] было показано, что терапия ППОАК для вторичной профилактики инсульта во всех ключевых исследованиях (Re-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) была как минимум не хуже, чем терапия варфарином. В то же время было продемонстрировано достоверно меньшее (на 29%) число инсультов на фоне приема апиксабана в исследовании ARISTOTLE в когорте пациентов, ранее перенесших инсульт или ТИА, а также достоверно меньшее число геморрагических инсультов на апиксабана (на 58%), а также на обеих дозах дабигатрана (на 69% – 150 мг 2 раза в сутки; на 80% – 110 мг 2 раза в сутки).

Таблица. Сравнение эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов 75 лет и старше

Препарат	Исследование	Схема vs варфарин	N пациентов старше 75 лет	ОШ для риска инсульта	ОШ для риска больших кровотечений
Дабигатран	Re-LY [3]	Дабигатран 110 мг 2 р/сут Дабигатран 150 мг 2 р/сут	7258	0,88 (0,66–1,07) 0,67 (0,49–0,90)	1,01 (0,83–1,23) 1,18 (0,98–1,42)
Ривароксабан	ROCKET-AF [4]	Ривароксабан 20 мг 1 р/сут	6229	0,88 (0,75–1,03)	1,04 (0,90–1,20)
Апиксабан	ARISTOTLE [5]	Апиксабан 5 мг 2 р/сут	5678	0,79 (0,65–0,95)	0,69 (0,60–0,80)

Учитывая возраст пациентки и высокие риски геморрагических событий (в частности, желудочно-кишечных кровотечений), взвесив баланс «польза/риск», было принято решение продолжить терапию апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки через 10 дней после состоявшегося события. Апиксабан среди всех ППОАК обладает наибольшей желудочно-кишечной безопасностью, что демонстрируют данные реальной клинической практики на десятках тысяч пациентов; на втором месте находится дабигатран, на фоне приема которого несколько чаще, чем на апиксабане, фиксируются небольшие, но клинически значимые кровотечения [9].

Наша пациентка по настоящее время продолжает прием препарата (общая продолжительность приема составляет 30 мес., после последнего инсульта – 12 мес.). Тромбоэмболические, а также большие и малые геморрагические осложнения зафиксированы не были.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП неклапанной этиологии, имеющих одновременно очень высокие риски тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В конкретных клинических ситуациях невозможно напрямую применять имеющиеся рекомендации, т. к. приходится разрабатывать индивидуальные подходы с учетом особенностей пациентов. Главное для успешного и длительного приема антикоагулянтов – найти баланс между эффективностью и безопасностью данного вида терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. AF as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22: 983-988.
2. Ng KH, Hart RG, Eikelboom JW. Anticoagulation in patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: role of novel oral anticoagulants. *Cardiol Ther*, 2013, 2: 135-149.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular AF. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*. 2011, 365: 981-92.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2369-2429.
7. Diener H-C. The novel oral anticoagulants should be used as 1st choice for secondary prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Hemost*, 2013, 110: 493-495.
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener H-C, Mararitsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2012, 43: 3298-3304.
9. Tepper P, Mardekian J, Masseria K, Horblyuk R, Kamble S, Hamilton M, Abdulsattar Y, Petkun Y, Lip GYH. Real-world comparison of inpatients bleeding risk, bleeding-related hospitalization rates and costs among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (13_S): 662-662. doi:10.1016/S0735-1097(16)30663-5.

ОБНАРУЖЕНА ESCHERICHIA COLI, УСТОЙЧИВАЯ К КОЛИСТИНУ

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) объявили о выявлении первого в стране случая бактериального заражения, не поддающегося лечению ни одним существующим антибиотиком. Глава CDC Томас Фриден (Thomas Frieden) заявил, что устойчивый к антибиотикам штамм Escherichia coli был выявлен у 49-летней пациентки с инфекционным заболеванием мочевыводящих путей. Как подчеркнул Фриден, пациентка не выезжала за территорию страны в течение 5 месяцев.

Отчет о выявлении лекарственно устойчивой инфекции был опубликован американскими врачами в журнале Antimicrobial Agents and Chemotherapy. В отчете указывается, что у бактерии Escherichia coli были обнаружены плазмиды, имеющие в своем составе гены устойчивости к наиболее эффективному в настоящее время антибиотику колистину. Бактерии с геном MCR-1, определяющим устойчивость к колистину, выявляются крайне редко. Пока известны только разовые случаи заражения резистентной к колистину инфекцией в Китае, Великобритании и Италии. Исследования выявленной бактерии будут продолжены с целью определить вероятность распространения резистентности.

РОЗАЦЕА СВЯЗАНА С РИСКОМ ДЕМЕНЦИИ

Розацеа может являться фактором риска развития всех форм деменции – таковы выводы двух независимых групп исследователей из Дании, обнаруживших существование связи между наличием у пациента розацеа и риском развития двух наиболее тяжелых нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП).

В марте этого года исследователи из клиники Герлев и Гентофте Хоспитал (Herlev and Gentofte Hospital) в Копенгагене сообщали, что розацеа связана с увеличением риска развития болезни Паркинсона в 2 раза. Чуть позже ученые из Копенгагенского университета (University of Copenhagen) обнаружили, что это дерматологическое заболевание связано также с увеличением риска болезни Альцгеймера. При этом вероятность развития БА у пациентов с розацеа намного выше по сравнению с другими формами деменции. Исследователи провели анализ данных о состоянии здоровья 5,6 млн жителей Дании за период с 1997 по 2012 г. В этой когорте розацеа была выявлена у 82 439 участников исследования. Диагноз *деменция* был поставлен 99 040 участникам, из которых болезнь Альцгеймера развилась у 29 193 человек. Авторы исследования определили, что по сравнению с контрольной группой у больных розацеа общий риск развития деменции был на 7% выше. В то же время риск развития БА у пациентов с розацеа увеличился на 25%.

Были также обнаружены гендерные различия в риске развития болезни Альцгеймера у участников, страдавших розацеа. Наличие дерматологического заболевания было связано с увеличением риска развития нейродегенеративного заболевания на 28% у женщин и на 16% у мужчин. Оказывает ли влияние на риск развития деменции специфическая терапия розацеа, авторам исследований установить не удалось.





**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МИМЕТИКА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

У 74 пациентов (22 мужчины и 52 женщины) в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст $61,5 \pm 7,4$ года) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (у 88,6% – артериальная гипертензия 2–3-й ст., у 67% – ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса и у 7 из них в анамнезе инфаркт миокарда) исследовали состояние углеводного, жирового и липидного обмена, уровни высокочувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α под влиянием сахароснижающей терапии, в зависимости от характера которой все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты (50 человек), которым к таблетированным сахароснижающим препаратам был добавлен миметик глюкагоноподобного пептида-1 эксенатид в режиме двукратных подкожных инъекций в дозе 5 мкг 2 р/сут в течение 1 мес., затем 10 мг 2 р/сут в течение 5 мес. Контрольную группу составили 20 пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию. У всех пациентов через 6 мес. лечения отмечено достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина, в 1-й группе статистически значимое улучшение липидного спектра и снижение индекса массы тела и объема талии. У пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию, изменений метаболических показателей, в т. ч. параметров, характеризующих жировой обмен, не произошло.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
сердечно-сосудистые заболевания
ожирение, дислипидемия
высокочувствительный СРБ
ФНО- α
миметик глюкагоноподобного пептида-1

В настоящее время во всем мире возрастает распространенность ожирения. Так, эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что в 2013 г. доля взрослого населения с избыточным весом среди мужчин составила 36,9%, среди женщин – 38% [1]. Аналогичные данные были получены в исследовании «Nation», проведенном в Москве и Московской области: индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² был выявлен у 37% лиц и 35% имели избыточную массу тела [2]. Между сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением существует тесная взаимосвязь – около 90% пациентов с СД 2 имеют избыточную массу тела, и ее повышение на 1 кг увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 3,1%, а СД 2 – на 4,5–9% [3]. Абдоминальное ожирение и ассоциирован-

ная с ним инсулинорезистентность – ключевые звенья метаболического синдрома, важным компонентом которого являются ССЗ, в частности артериальная гипертензия (АГ). Современные сахароснижающие препараты позволяют эффективно контролировать уровень гликемии у больных СД, однако их влияние на метаболические процессы, в т. ч. на жировой обмен и массу тела пациента, неоднозначно. В настоящее время в клинической практике используют новую группу сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, к которым относятся миметики глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Считают, что препараты этой группы, помимо хорошего контроля гликемии, способны оказывать положительные метаболические эффекты, снижая в т. ч. массу тела, однако такие исследования немногочисленны.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности миметика ГПП-1 эксенатида и его возможное влияние на массу тела и липидный обмен у больных СД 2 в сочетании с ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 74 пациента (22 мужчины и 52 женщины) в возрасте от 48 до 75 лет (средний

возраст $61,5 \pm 7,4$ года), подписавших информированное согласие на участие. У всех пациентов имел место СД 2, длительность которого колебалась от 2 до 15 лет (в среднем $8,5 \pm 3,7$ года). У большинства пациентов (62 человека, 88,6%) была диагностирована АГ 2–3-й ст., из них у 46 человек (67%) – ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса и у 7 человек в анамнезе был инфаркт миокарда.

Исследование уровня вч-СРБ показало, что у большинства пациентов (72,8%) его уровень превышал 3,0 мг/л, что, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, определяло высокий риск развития ССЗ

У всех обследуемых измеряли окружность талии (ОТ), массу тела оценивали с точностью до 0,1 кг, рост – до 1 см на медицинских электронных весах «Seca 766/767, BM-150м». ИМТ определяли как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. В сыворотке крови, взятой утром натощак из локтевой вены, исследовали содержание холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) с помощью ферментных наборов фирмы «Human» на биохимическом автоматическом анализаторе «ALCYON 160» фотоколориметрическим методом. Уровень гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом иммунохроматографии на анализаторе HbA1c «Glycomat DS – 5N11» (Drew Scientific, Великобритания). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) оценивали высокочувствительным биохимическим методом на анализаторе «Access-2» (Bekman-culter, США), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – иммунологическим методом на анализаторе «Access-2» (Bekman-culter, США).

Сахароснижающая терапия у 84% пациентов была представлена таблетированными лекарственными средствами: метформин в суточной дозе 2 000 мг и препараты сульфонилмочевины, 16% получали комбинированное лечение (инсулин и таблетированные сахароснижающие препараты). Уровень HbA1c у 34,2% пациентов был до 7,5% и у 65,7% пациентов – более 7,5%.

После предварительного обследования пациенты методом случайной рандомизации были разделены на две группы: основную группу составили 50 человек, которым к таблетированным сахароснижающим препаратам был добавлен миметик ГПП-1 эксенатид (Баета, «Астра Зенека») в режиме двукратных подкожных инъекций в дозе 5 мкг 2 р/сут в течение 1 мес., затем 10 мг 2 р/сут в течение 5 мес. Контрольная группа состояла из 20 пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию. Кроме того, 34% пациентов в одинаковом количестве в обеих группах получали статины – аторвастатин 10–20 мг/сут. За время наблюдения липидкорректирующая терапия не менялась.

Контроль клинического состояния, ИМТ, уровня гликемии осуществляли 1 раз в 2 нед., показатели HbA1c, ХС, ТГ, липидного спектра, вч-СРБ и ФНО- α – в начале и через 6 мес. терапии. В течение всего периода наблюдения с пациентами обеих групп проводили беседы о необходимости соблюдения принципов питания с исключением легкоусваиваемых углеводов, ограничением жиров; расширения физической активности, осуществляли мониторинг дневников самоконтроля 1 раз в месяц, при необходимости корректировали сахароснижающую терапию. Исследование завершили 70 пациентов, 4 пациента выбыли из исследования из-за наличия побочных эффектов – тошноты и рвоты.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ Statistika 6 (StatSoft Inc., США). Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента для рядов с нормальным распределением переменных. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднестатистическое отклонение. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из представленных данных, пациенты обеих групп существенно не различались по основным клинико-лабораторным параметрам (табл. 1).

Так, в обеих группах выявлялась гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атерогенная дислипидемия и нарушение жирового обмена, которое в 1-й группе носило более выраженный характер. При этом необходимо под-

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные показатели пациентов основной и контрольной группы до начала лечения

Показатели	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 20)	P
Мужчины, чел. (%)	13 (26%)	5 (25%)	
Женщины, чел. (%)	37 (74%)	15 (75%)	
ХС, ммоль/л	$6,6 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,5$	0,5
ТГ, ммоль/л	$2,3 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,6$	0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,3$	0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,15
Коэффициент атерогенности	$4,1 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,7$	0,6
ФНО- α , пг/мл	$9,4 \pm 1,4$	$8,9 \pm 2,3$	0,5
Вч-СРБ, мг/л	$5,3 \pm 1,1$	$4,9 \pm 1,6$	0,5
Масса тела, кг	$100 \pm 4,8$	$92 \pm 7,4$	0,01
ИМТ, кг/м ²	$34,1 \pm 1,6$	$33,1 \pm 2,1$	0,2
ОТ, см	$104,8 \pm 5,9$	$95,2 \pm 5,3$	0,001
HbA1c, %	$8,2 \pm 0,5$	$7,8 \pm 0,4$	0,1

Рисунок 1. Количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением

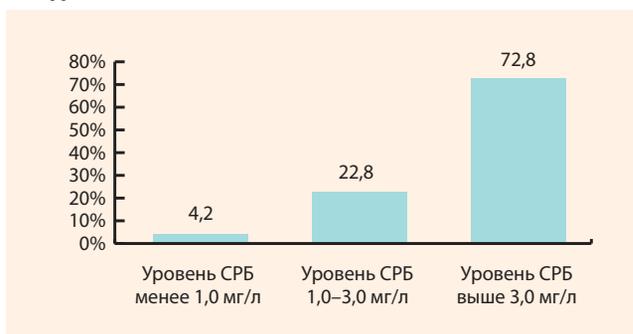
черкнуть, что в целом среди всех включенных в исследование пациентов избыточная масса тела встречалась более чем в 2 раза реже, чем ожирение I–II степени (рис. 1).

Исследование уровня вч-СРБ показало, что у большинства пациентов (72,8%) его уровень превышал 3,0 мг/л, что, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца [4], определяло высокий риск развития ССЗ. Менее четверти пациентов (22,8%) имели уровень вч-СРБ 1,0–2,9 мг/л (средний риск ССЗ), и только у 4,2% пациентов значения вч-СРБ составили менее 1,0 мг/л, что свидетельствовало о низком риске ССЗ (рис. 2).

Пациенты обеих групп в равной степени по уровню вч-СРБ относились к высокому риску развития ССЗ. Значения ФНО-α у пациентов колебались от 4,0 до 18,8 пг/мл и в обеих группах превышали референсный уровень (0–8,2 пг/мл).

Повторное обследование через 6 мес. от начала лечения продемонстрировало, что у всех пациентов

наступила компенсация СД, что проявилось достоверным снижением уровня HbA1c, не достигшим, к сожалению, целевых значений. Вместе с тем у пациентов, которые в комплексной терапии СД получали эксенатид, произошла достоверная положительная динамика всех других анализируемых метаболических параметров (табл. 2). Так, у этих пациентов средние значения уровня ХС и ХС ЛПНП достоверно снизились, хотя и не достигли целевых значений, в то же время уровни ТГ и ХС ЛПВП стали соответствовать референсным показателям. У пациентов СД 2, получающих стандартную сахароснижающую терапию, параметры липидного обмена существенно не изменились.

Рисунок 2. Распределение пациентов (%) в зависимости от уровня вч-СРБ

Обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й группе пациентов статистически значимо снизился уровень вч-СРБ и уменьшились ИМТ и ОТ, во 2-й группе эти показатели сохранялись на уровне исходных значений.

Таблица 2. Основные клиничко-лабораторные показатели пациентов основной и контрольной групп через 6 мес. лечения

Показатели	Основная группа (n = 50)			Контрольная группа (n = 20)		
	До начала исследования	Через 6 мес. лечения	P	До начала исследования	Через 6 мес. лечения	P
ХС, ммоль/л	6,6 ± 0,47	6,2 ± 0,45	0,05	6,7 ± 0,51	6,8 ± 0,58	0,6
ТГ, ммоль/л	2,4 ± 0,5	1,8 ± 0,4	0,002	2,8 ± 0,6	3,1 ± 0,49	0,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,45	3,2 ± 0,42	0,002	3,5 ± 0,28	3,4 ± 0,26	0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,12	1,5 ± 0,14	0,01	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,07	0,9
Коэффициент атерогенности	4,1 ± 0,59	3,4 ± 0,5	0,001	4,4 ± 0,72	4,5 ± 0,65	0,9
Масса тела, кг	100 ± 4,8	94,1 ± 4,49	0,01	92,0 ± 7,4	91,9 ± 7,1	0,99
ИМТ, кг/м ²	34,1 ± 1,58	31,8 ± 1,53	0,001	33,1 ± 2,01	33,0 ± 1,85	1
ОТ, см	104,8 ± 5,9	99,1 ± 5,52	0,03	95,1 ± 5,3	94,3 ± 4,9	0,9
Вч-СРБ, г/л	5,3 ± 1,1	3,7 ± 1,2	0,005	4,9 ± 1,6	4,8 ± 1,4	0,9
ФНО-α, пг/мл	9,4 ± 1,38	8,64 ± 0,92	0,15	8,9 ± 2,29	8,3 ± 1,78	0,8
HbA1c, %	8,2 ± 0,5	7,4 ± 0,4	0,001	7,8 ± 0,4	7,4 ± 0,3	0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что одним из механизмов патогенеза ожирения является хроническое субклиническое воспаление, которое как обязательный компонент участвует и в развитии инсулинорезистентности – основы метаболического синдрома [5]. Исследователи отмечают, что выраженность воспаления у больных СД 2, определяемая, в частности, уровнями провоспалительных цитокинов и СРБ, строго коррелирует со степенью ожирения [6]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что у всех пациентов с СД 2 и ССЗ нарушение жирового обмена было ассоциировано с повышенными уровнями вч-СРБ и ФНО- α , что имеет неблагоприятное прогностическое значение. Так, результаты таких крупномасштабных исследований, как Multiple Risk Factor Intervention Study, Physicians Health Study и Womens Health Study, продемонстрировали, что высокий базовый уровень СРБ может быть предиктором первого инфаркта миокарда и инсульта у мужчин и любых сердечно-сосудистых событий у женщин [7–9]. Установлено, что СРБ является одним из маркеров воспалительного процесса, при этом он выполняет защитную функцию путем блокады продукции медиаторов воспаления за счет связывания фосфолипидов мембран. Кроме того, обнаружено, что этот белок участвует в регуляции функции иммунокомпетентных клеток: СРБ активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1) рецептора, модулирует высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления. Оказалось, что провоспалительные цитокины, в особенности ИЛ-6 и ИЛ-1, при гипергликемии являются универсальными индукторами воспаления в сосудистой стенке и ведут к повышению

В настоящее время установлено, что одним из механизмов патогенеза ожирения является хроническое субклиническое воспаление, которое как обязательный компонент участвует и в развитии инсулинорезистентности – основы метаболического синдрома

базового уровня СРБ [10], который, в свою очередь, стимулирует активность внутриклеточных протеинкиназ, приводя к «патологическому» фосфорилированию субстрата рецептора инсулина IRS. После этого такой «неправильно» фосфорилированный субстрат плохо фосфорилируется инсулиновым рецептором IR, связанным с инсулином, и в результате усугубляется инсулинорезистентность, что приводит к уменьшению поступления глюкозы в клетки, в т. ч. в кардиомиоциты, и к развитию энергетических нарушений в этих клетках [11]. Обнаруженное нами повышение уровня вч-СРБ у больных СД 2 с ССЗ четко встраивается в патологиче-

скую цепь высокого сердечно-сосудистого риска, и крайне важным оказалось достоверное его снижение на фоне адекватной сахароснижающей терапии с применением миметика ГПП-1 эксенатида.

СРБ является одним из маркеров воспалительного процесса, при этом он выполняет защитную функцию путем блокады продукции медиаторов воспаления за счет связывания фосфолипидов мембран. Кроме того, обнаружено, что этот белок участвует в регуляции функции иммунокомпетентных клеток

Другой провоспалительный цитокин – ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- κ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора 1-го типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности ГЛЮТ-4 и фосфоинозитол-3 киназы и, таким образом, к снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Активация NF- κ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы, способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [10]. Обнаруженная нами гиперхолестеринемия и атерогенная дислипидемия у больных СД 2 в сочетании с ССЗ и ожирением указывают на общность патогенетических механизмов развития таких патологических состояний, как СД, атеросклероз и ожирение.

Известно также, что хроническая гипергликемия активирует перекисное окисление липидов и способствует накоплению свободных радикалов, что приводит к поражению эндотелия сосудов и, как следствие, в крови появляются маркеры воспаления – СРБ, ФНО- α , увеличивается активность макрофагов, что усугубляет прогрессирование атеросклеротического процесса [12]. Как видно из представленных нами данных, все пациенты, включенные в исследование, имели повышенный уровень HbA1c, свидетельствующий о недостаточной компенсации СД. К сожалению, такая тенденция наблюдается в целом в практическом здравоохранении. Так, по данным исследования «Диамобиль», проведенного в 2014 г. в 12 муниципальных образованиях Московской области, лишь 28,8% больных имели уровень HbA1c менее 7% [13]. Недостаточная степень компенсации СД 2 позволяет отнести большинство пациентов к группе высокого сердечно-сосудистого риска, что подтверждается также обнаруженными нами повышенными значениями вч-СРБ. Включение в комплексную терапию СД миметика ГПП-1 эксенатида способствовало достоверному снижению HbA1c в обеих группах пациентов, что крайне важно для прогноза развития и прогрессирова-

ния у них поздних макро- и микрососудистых осложнений. Полученные нами данные согласуются с результатами крупнейшего исследования UKPDS, показавшего, что снижение уровня HbA1c на каждый 1% связано со снижением риска микрососудистых осложнений на 37%, развития сердечной недостаточности на 16% и связанной с СД смерти на 25% [14].

Повышение уровня *v*-СРБ у больных СД 2 с ССЗ четко встраивается в патологическую цепь высокого сердечно-сосудистого риска, и крайне важным оказалось достоверное его снижение на фоне адекватной сахароснижающей терапии с применением миметика ГПП-1 эксенатида

Ожирение само по себе является значимым фактором риска ССЗ, оно предрасполагает к развитию дислипидемии, АГ, нарушению функционального состояния печени, в т. ч. за счет изменения пищевых пристрастий и режима питания этих пациентов. В условиях повышенного поступления в организм пищи, богатой жирами и углеводами, превышает предел способности организма накапливать липиды, избыток свободных жирных кислот повреждает ткани печени, мышц, под их действием в жировой ткани образуются более крупные адипоциты, резистентные к действию инсулина, инициируется процесс местного воспаления, увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, убыстряя

процесс атеросклероза [15]. Очень важным стал факт снижения ИМТ и ОТ в группе пациентов, в комплексную терапию которых был включен миметик ГПП-1 эксенатид. Такой положительный метаболический эффект эксенатида связан с его механизмом действия. Воздействуя на рецепторы в желудочно-кишечном тракте, головном мозге, миметик ГПП-1 замедляет эвакуацию пищи из желудка, подавляет аппетит и снижает потребления пищи у больных СД 2 [16, 17]. Полученные нами результаты согласуются с многочисленными ранее проведенными исследованиями о влиянии эксенатида на состояние жирового обмена и липидный спектр у больных СД 2 [18].

Таким образом, на основании полученных результатов установлено, что больные СД 2 в сочетании с ССЗ имеют множественные модифицируемые факторы риска – ожирение, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию с атерогенной дислипидемией и некомпенсированную гипергликемию, которые ассоциируются с высоким сердечно-сосудистым риском, подтвержденным повышенными значениями уровня *v*-СРБ. Включение в комплексную сахароснижающую терапию миметика.

ГПП-1 эксенатида способствует не только компенсации СД, что подтверждается снижением уровня HbA1c, но и улучшению метаболических процессов – уменьшению степени ожирения, гиперхолестеринемии и атерогенной дислипидемии, нормализации уровня ТГ, а также снижению хронического неспецифического воспаления, определяемого параметрами *v*-СРБ и ФНО- α .



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 2013. *Lancet*, 2014 Aug 30, 384(9945): 766-81. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8 PMID:24880830.
- Шестакова М.В. Всероссийское эпидемиологическое исследование Nation: основной результат. Материалы съезда эндокринологов. М., 2016.
- Obesity and overweight: Fact sheet №311. Geneva, World Health Organisation Press. 2014, 1p.
- American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes Mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1999, 100: 1132-1133.
- Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. *Тер. Архив*, 2009, 10: 74-80.
- Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии*, 2009, 4(55): 44-49.
- Cohen JD, Grimm Jr et al. Multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Prev Med*, 1981, 10(4): 501-18.
- Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med*, 1989, 321: 129-135.
- Ridker PM, Buring JE, Shin J et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998 Aug 25, 98(8): 731-3.
- Badawi A, Amira K, Pierre H et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, 3: 173-186.
- Castoldi G, Galimberti S, Riva C et al. Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with type 2 diabetes. *Clin. Sci. (Lond)*, 2007, 113(2): 103-108.
- Мкртумян А.М. Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов. *Эффективная эндокринология*, 2012, 2: 13-15.
- Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. и др. Значение индивидуальных целевых показателей HbA1c для оценки гликемического контроля у больных СД 2. *Сахарный диабет*, 2014, 2: 4-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 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 Sep 12, 352(9131): 837-853. [PubMed]
- Badawi A, Amira K, Pierre H et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, 3: 173-186.
- Wettergren A, Schjioldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig. Dis. Sci.*, 1993, 38: 665-673.
- Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B et al. Glucagon-like peptide-1 promotes safety and reduced food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am. J. Physiol.*, 1999, 276: 1541-1544.
- Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, MacConell LA, Okerson T, Wolka AM and Brodows RG. Efficacy and Tolerability of Exenatide Monotherapy Over 24 Weeks in Antidiabetic Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics*, 2008, 30(8): 1448-1460.



«ПУЛЬС ЖИЗНИ» И ВЦИОМ ВЫЯСНИЛИ, ЧТО ПРИМЕРНО У ТРЕТИ РОССИЯН ПОВЫШЕННЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА

17 мая 2016 г., Москва. В рамках Всероссийской социальной программы по профилактике рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний «Пuls жизни», инициатором которой выступают ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России, РОПНИЗ и компания Вауер, был проведен социологический опрос «Осведомленность населения России относительно рисков развития инсультов». Исследование с участием 1 600 респондентов из 130 населенных пунктов проводилось Всероссийским центром изучения общественного мнения.

Результаты социологического опроса показали, что образ жизни около трети россиян старше 18 лет может повысить риск развития инсульта. Так, данные исследования свидетельствуют, что 32% никогда или практически никогда не занимаются спортом. Более половины респондентов (57%) проходят менее 5 км/сут. Около трети населения (29%) курит с частотой от нескольких сигарет в неделю до пачки и более в сутки. Многие участники опроса признаются, что не следят за качеством питания. Тем не менее, несмотря на наличие существенных факторов риска, россияне в большей степени боятся онкологических заболеваний (об этом сказали $\frac{2}{3}$ опрошенных), тогда как сердечно-сосудистые патологии заняли лишь вторую строчку.

В ходе исследования была выявлена и положительная динамика, связанная с реализацией антитабачной кампании. В частности, 18% опрошенных сообщили, что раньше курили, но бросили в течение нескольких последних лет. Также опрос показал высокую осведомленность россиян о симптоматике сердечно-сосудистых заболеваний, и инсультов в т. ч. Подавляющее большинство (69%) совершенно справедливо полагает, что основной фактор возникновения инсульта – повышенное артериальное давление. Больше половины (59%) отметили, что инсульт – это поражение участка мозга из-за нарушения кровоснабжения. Около половины опрошенных (43%) считают, что неизбежным следствием инсульта является полная потеря трудоспособности. Только 30% опрошенных назвали такой важный фактор риска инсульта, как наличие нарушений ритма сердца (фибрилляция предсердий).

«Результаты данного исследования совершенно ясно показывают, что комплексные профилактические кампании имеют прямое воз-

действие на представления населения о здоровом образе жизни. Так, например, порядка 18% респондентов заявили, что ранее курили, но бросили в течение нескольких последних лет. Эти данные фактически подтверждают, что антитабачная кампания дала свой результат. Курить становится непрестижно, а значит, у специалистов здравоохранения крепнет уверенность, что мы постепенно можем изменить отношение общества и к другим вредным привычкам», – заявил директор ГНИЦ профилактической медицины, главный специалист по профилактической медицине Минздрава России и вице-президент Российского кардиологического общества профессор С.А. Бойцов.

«Инсульт – это болезнь, которую легче предотвратить, чем лечить или заниматься последующей реабилитацией. Статистика свидетельствует, что около трети лиц, перенесших заболевание, умрут в течение года, а еще треть будет нуждаться в постоянном постороннем уходе. Наиболее значимые модифицируемые факторы риска инсульта – артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, повышение уровня холестерина в крови, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение. Но важно помнить, что снизить риск можно лишь в том случае, если вести здоровый образ жизни и следовать профилактическим рекомендациям на регулярной основе», – утверждает профессор О.И. Виноградов, завкафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова».

«Значительные усилия компании Вауер направлены на поиск решений для профилактики и лечения тромбозов и их последствий, в т. ч. инсульта. Хорошо известно, что профилактика, включая правильный образ жизни и в некоторых случаях прием медикаментов, способна уменьшить риски развития тромбозов. Инициировав в 2013 г. долгосрочную социально-образовательную программу «Пuls жизни», мы надеемся внести свой вклад именно в профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, которые, к сожалению, являются основной причиной смертности в России», – говорит Е. Соловьева, руководитель бизнес-юнита «Общая терапия» компании Вауер.

Справка о социально-образовательной программе «Пuls жизни»

«Пuls жизни» – это всероссийская социально-образовательная программа, целью которой является развитие профилактической медицины и повышение уровня знаний населения о рисках, связанных с ССЗ. Проект стартовал в 2013 г. по инициативе международного химико-фармацевтического концерна Вауер при поддержке ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины». В 2013–2015 гг. в рамках проекта была проведена серия образовательно-информационных мероприятий, направленных на повышение уровня знаний населения о рисках развития ССЗ. Также в ходе проекта в различных субъектах РФ были проведены скрининговые акции, в результате которых более 5 000 человек смогли получить индивидуальные рекомендации по профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Е.М. НИФОНТОВ¹, д.м.н., профессор, М.М. ГАЛАГУДЗА^{1,2}, д.м.н., профессор, И.С. ТРУСОВ¹

¹ Институт сердечно-сосудистых заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова

² Институт экспериментальной медицины Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

ТРОМБОЛИЗИС – ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST:

СМЕНА АКЦЕНТОВ

В аналитической статье обсуждается место тромболитической терапии в современном алгоритме лечения острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST (ОКСпST), дается характеристика используемых тромболитиков и сопроводительной антитромботической терапии. Подчеркивается, что тромболитическая терапия не может рассматриваться как альтернатива чрескожному коронарному вмешательству, планируемому независимо от эффективности тромболитической терапии по результатам коронарографии, которая обязательно должна быть выполнена в течение 3–24 ч при успешном тромболитическом лечении и в кратчайшие сроки при неэффективном. Исходя из этого, при проведении тромболитической терапии по поводу ОКСпST вместо термина «фармакоинвазивная стратегия» предлагается применение термина «тромболитическое коронарное вмешательство».

Ключевые слова:

острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

чрескожное коронарное вмешательство
тромболитическое, фармакоинвазивная стратегия

В настоящее время трудно найти направление в кардиологии, которое получило бы более динамичное развитие, чем проблема лечения острого коронарного синдрома (ОКС). Непрерывно совершенствуются алгоритмы врачебной тактики, активно пропагандируется командный подход к решению сложных клинических ситуаций, появляются новые антитромботические препараты, развиваются инвазивные методы лечения, совершенствуются стенты. И тем не менее эта форма ИБС обеспечивает существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность, особенно драматично проявляясь в случае ОКС со стойким подъемом сегмента ST (ОКСпST). Примечательно, что именно при этой форме ОКС достигнута наиболее впечатляющая положительная динамика показателей смертности в случае выполнения предписанных рекомендаций.

РЕПЕРFUЗИЯ МИОКАРДА – ГЛАВНАЯ ЗАДАЧА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С ОКСпST

Как известно, в подавляющем большинстве случаев ОКСпST обусловлен острой тромботической окклюзией одной из эпикардиальных коронарных артерий, что при-

водит к трансмуральной ишемии миокарда и завершается развитием некроза миокарда, объем которого определяется длительностью ишемии, зависящей от реперфузии вовлеченного региона [1].

Сегодня нет сомнений в том, что в первые 12 ч от появления симптомов оптимальным методом реперфузионной терапии у больных ОКСпST является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой артерии, если оно может быть выполнено опытным специалистом в первые 120 мин, а в случае когда время от возникновения загрудинной боли не превышает 3 ч, в течение ближайших 90 мин от момента первого контакта с медработником [2, 3]. При невозможности выполнения первичного ЧКВ в течение этого срока единственным методом реперфузии миокарда у больных ОКСпST становится тромболитическая терапия (ТЛТ). Между тем преимущества инвазивного лечения по истечении времени «идеального терапевтического окна» сохраняются и даже возрастают (рис. 1).

Метаанализ 22 рандомизированных исследований показал, что по сравнению с ТЛТ лечение с выполнением первичного ЧКВ ассоциируется с более низкими показателями смертности независимо от времени от начала симптомов до начала лечения [5].

Следует отметить, что в настоящее время в большинстве экономически развитых стран при ОКСпST предпочтение отдается катетерным методам лечения. При этом прослеживается явная связь между частотой применения инвазивной стратегии и уровнем благосостояния страны,

Рисунок 1. Зависимость летальности при ОКСпСТ от времени начала реперфузии после возникновения болевого синдрома [4]



выражающегося величиной валового внутреннего продукта, развитостью транспортной инфраструктуры и размерами территории. Соответственно, в Европе наиболее высокие показатели применения ЧКВ как метода лечения ОКСпСТ зафиксированы в Норвегии, Германии, Франции, Швеции. Примечательно, что в некоторых странах тромболитическая терапия для лечения инфаркта миокарда (ИМ) используется крайне редко (Швейцария, Чехия, Польша, Словения). Если анализировать показатели внутрибольничной летальности, то при сравнении ЧКВ и ТЛТ инвазивная стратегия показывает преимущество, степень которого в разных странах существенно различается (табл. 1) [6].

Что касается России, к сожалению, достоверной статистики по частоте различных стратегий реперфузионной терапии ОКСпСТ обнаружить не удалось. Согласно данным, представленным в российском регистре за 2014 г. [7], в некоторых регионах страны первичные ЧКВ при ИМ выполняются крайне редко или вообще не проводятся. В среднем ЧКВ выполнялось у 11,5%, а ТЛТ – у 26,7% пациентов с ОКСпСТ. Напрашивается вывод о том, что более 60% больных не получили никакой реперфузионной терапии. Хочется надеяться, что подобная статистика отражает не столько реальное положение вещей, сколько издержки, присущие некоторым регистрам как источникам информации. Внутригоспитальная летальность при ИМ находится в пределах 15–16% [8], представить корректные данные по сравнительному анализу в зависимости от выбранного способа реперфузии невозможно.

Таким образом, эффективность реперфузионного лечения определяется, прежде всего, фактором времени и возможностью проведения вмешательства в центре, обеспечивающем надлежащий уровень оказания помощи при ОКС [9].

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

При ОКСпСТ главная задача состоит в осуществлении реперфузии миокарда тем способом, который обеспечит лучший исход в конкретной клинической ситуации. И если широкое применение инвазивного лечения сопряжено с известными ограничениями, то в отношении тромболитической

явно просматриваются ресурсы более активного использования. Тромболитическая терапия как один из способов восстановления коронарного кровотока доказал свою эффективность еще 3 десятилетия назад [10]. За это время появились новые тромболитические препараты, отличающиеся большей эффективностью и безопасностью за счет повышения фибриноспецифичности и снижения иммуногенности, а также более удобные в применении (табл. 2).

Стрептокиназа – ферментный белок, получаемый из культуры *Streptococcus haemolyticus*. В результате взаимодействия с плазминогеном образуется «активаторный комплекс», катализирующий превращение плазминогена крови в плазмин, который, в свою очередь, вызывает лизис фибрина, обуславливая растворение тромбов. Препарат, как и другие тромболитики, наиболее эффективен при наличии свежих фибриновых тромбов, в которых нити фибрина еще не стабилизированы поперечными сшивками. Недостатком стрептокиназы является низкая специфичность к фибрину, что повышает риск кровотечения. Высокая иммуногенность стрептокиназы ограничивает повторное применение препарата, может потребовать введения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Повторное использование стрептокиназы в течение 6 мес. противопоказано [2, 3].

Следует подчеркнуть, что стрептокиназа стала первым тромболитическим препаратом, который стал широко применяться при ИМ с подъемом сегмента ST и доказал свою несомненную клиническую эффективность [10, 12]. Препарат вводится в/в медленно с контролем тромбинового времени и частичного тромбoplastинового времени, что требует особых условий и затрудняет применение препарата бригадами скорой помощи, которые чаще всего первыми встречаются с больными ОКСпСТ.

Алтеплаза – гликопротеин, являющийся аналогом тканевого активатора плазминогена (ТАП), синтезирован по рекомбинантной ДНК технологии. Активируясь при соединении с фибрином, алтеплаза стимулирует превращение плазминогена в плазмин. Клинические преимущества алтеплазы перед стрептокиназой состоят, прежде всего, в более частом достижении реперфузии миокарда, уменьшении частоты развития осложнений ИМ и снижении летальности при лучшей переносимости препарата

Таблица 1. Внутригоспитальная летальность (в %) при ОКСпСТ в некоторых европейских странах

Страна	Все ОКСпСТ	Первичное ЧКВ	Тромболитическая
Швейцария	6,2	3,6	4,5
Великобритания	9,0	3,7	7,3
Германия	6,8	5,3	7,8
Франция	6,6	5,0	4,3
Венгрия	9,1	5,7	13,0
Румыния	13,0	7,0	8,5
Сербия	9,9	3,3	9,3

[13]. Необходимость сочетания болюсного введения и инфузии с меняющейся скоростью требует специального оборудования и создает трудности для применения на догоспитальном этапе.

Ретеплаза отличается от алтеплазы замедленным выведением, что более удобно в применении, т. к. позволяет вводить препарат в/в в виде двух болюсов с интервалом в 30 мин при клинической эффективности, сопоставимой с алтеплазой [14]. Ретеплаза отсутствует в российских рекомендациях.

Тенектеплаза – рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена, производное естественного ТАП, модифицированного в 3 участках. Взаимодействуя с фибриновым компонентом тромба, препарат избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. В отличие от естественного ТАП тенектеплаза имеет более высокое сродство к фибрину и устойчива к действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.

В крупном клиническом исследовании ASSENT-2 была продемонстрирована сопоставимая эффективность тенектеплазы и алтеплазы у пациентов с ОКСпСТ в первые 6 ч при меньшей частоте геморрагических осложнений у больных, получавших тенектеплазу. Удобство введения – однократный в/в болюс – сводит к минимуму вероятность ошибочного дозирования, что облегчает выполнение тромболитика в условиях машины скорой помощи [2, 15]. В исследовании STREAM изучена эффективность тенектеплазы при фармакоинвазивном лечении ОКСпСТ [16].

Рекомбинантная проурокиназа отечественного производства включена в российские рекомендации, однако

стоит отметить явно слабую доказательную базу, касающуюся ее эффективности и безопасности [17].

Стафилокиназа изучалась в небольшом исследовании CAPTORS II, в которое было включено 378 пациентов. В начале исследования отмечалось резкое возрастание внутричерепных кровоизлияний при использовании препарата в дозах 0,15 и 0,05 мг/кг, в дальнейшем в ходе исследования редуцированной дозы препарата значимых геморрагических осложнений не возникало, однако полное восстановление кровотока отмечалось лишь в 41% случаев при использовании максимальной дозы 0,05 мг/кг [18]. Таким образом, целесообразность практического применения препарата пока вызывает сомнения.

ТЛТ должна сопровождаться назначением других антитромботических препаратов.

1. Антиагреганты (двойная антиагрегантная терапия):

■ ацетилсалициловая кислота в нагрузочной дозе 150–500 мг, в дальнейшем 75–100 мг перорально;

■ клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг перорально пациентам в возрасте менее 75 лет, в возрасте более 75 лет назначается 75 мг препарата перорально без нагрузочной дозы. Безопасность совместного применения фибринолитиков и тикагрелора не исследовалась.

2. Антикоагулянты (один из указанных препаратов в течение 2–8 сут.):

■ нефракционированный гепарин в дозе 60 ЕД/кг в/в болюсом, но не более 4 000 ЕД, с дальнейшей инфузией из расчета 12 ЕД/кг, не более 1 000 ЕД/ч в течение 24–48 ч. Целевое значение активированного парциального тромбластинового времени составляет 50–70 с;

Таблица 2. Характеристики различных тромболитических препаратов (по [11] с изменениями и дополнениями)

Препарат	Период полужизни (мин)	Фибрино-специфичность	Активация плазминогена	Иммунно-генность	Способ применения и дозы
Фибринонеспецифичные непрямые активаторы плазминогена					
Стрептокиназа* [§]	23–29	–	Непрямая	+	1 500 000 МЕ в течение 30–60 мин в/в
Модифицированные препараты ТАП					
Алтеплаза* [§]	4–8	++	Прямая	–	Инфузия 15 мг болюс, затем 0,75 мг/кг в течение 30 мин (не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг в течение следующего часа (не более 35 мг). Суммарная доза не должна превышать 100 мг
Ретеплаза*	15	+	Прямая	–	10 МЕ в/в болюс + 10 МЕ в/в болюс через 30 мин
Ланотеплаза	23	+	Прямая	–	Болюс 120 МЕ/кг в/в однократно
Тенектеплаза* [§]	20	+++	Прямая	–	В/в болюс по схеме: 30 мг при весе меньше 60 кг, 35 мг – при весе от 60 до 70 кг, 40 мг – при весе от 70 до 80 кг, 45 мг – при весе от 80 до 90 кг и 50 мг – если вес более 90 кг
Рекомбинантные одноцепочечные урокиназные активаторы плазминогена					
Саруплаза	9	±	Прямая	–	Инфузия 80 мг в течение 60 мин
Стафилокиназа	6	++++	Непрямая	+	20–30 мг в течение 30 мин
Пурулаза [§]	30	±	Прямая	–	20 мг болюсно и 80 мг капельно в течение 60 мин

* Препараты, включенные в рекомендации по ведению больных с ОКС с подъемом ST, ESC 2012 и АНА/ACC 2013.

[§] Препараты, включенные в Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, ВНОК, 2007.

■ эноксапарин натрия – пациентам моложе 75 лет – 30 мг в/в болюсом, затем через 15 мин подкожно 1 мг/кг каждые 12 ч. Первые 2 дозы не должны превышать 100 мг. Пациентам старше 75 лет в/в болюсное введение эноксапарина не рекомендуется, препарат вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг 2 р/сут, не более 75 мг в первых двух дозах. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин эноксапарин назначается подкожно 1 р/сут в дозах, соответствующих возрасту (1 или 0,75 мг/кг);

■ фондапаринукс натрия вводится болюсно 2,5 мг в/в, в дальнейшем подкожно 2,5 мг 1 р/сут в течение 8 дней пребывания в стационаре. Рекомендуется к применению при тромболитическом стрептокиназой при наличии показаний;

■ бивалирудин, примененный совместно со стрептокиназой, способствовал уменьшению частоты реинфарктов без значимого увеличения числа кровотечений. Использование бивалирудина совместно с фибринолитическими препаратами не исследовалось.

С одной стороны, указанная антитромботическая терапия улучшает эффективность тромболитика, с другой – повышает риск геморрагических осложнений, поэтому следует чрезвычайно внимательно относиться к противопоказаниям к тромболитическому лечению.

Абсолютные противопоказания для проведения тромболитического лечения:

- любые внутричерепные кровоизлияния,
- любые известные повреждения внутримозговых сосудов,
- внутричерепные злокачественные новообразования,
- ишемический инсульт в предшествующие 3 мес., за исключением острого ишемического инсульта, развившегося в последние 4,5 ч,
- подозрение на диссекцию аорты,
- активное кровотечение или геморрагический диатез,
- значительная черепно-мозговая травма или травма лица в последние 3 мес.,
- внутримозговая или интраспинальная операция в течение последних 2 мес.,
- тяжелая неконтролируемая гипертензия, не отвечающая на терапию.

Относительные противопоказания к тромболитическому лечению:

- наличие в анамнезе хронической тяжелой плохо контролируемой гипертензии,
- выраженная гипертензия на момент контакта (систолическое артериальное давление (АД) >180, диастолическое АД > 110 мм рт. ст.),
- ишемический инсульт в анамнезе в сроки более 3 мес.,
- деменция,
- известная внутричерепная патология, не входящая в абсолютные противопоказания,
- травматическая или длительная сердечно-легочная реанимация,
- большое хирургическое вмешательство в течение ближайших 3 нед.,
- недавнее (от 2 до 4 нед.) внутреннее кровотечение,
- пункции несдавливаемых сосудов,
- беременность,
- язва желудка,
- пероральная антикоагулянтная терапия [2, 3].

Вопрос о проведении тромболитического лечения при наличии противопоказаний и отсутствии альтернативного способа восстановления кровотока – сложная клиническая задача, предполагающая сопоставление рисков: с одной стороны, коронарного, с другой – риска жизнеопасных кровотечений.

Положительное влияние на прогноз ТЛТ оказывает у пациентов, имеющих ОКСпСТ, установленный с соблюдением соответствующих электрокардиографических критериев, включая полную блокаду левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) и изменения, полученные при снятии дополнительных отведений, а также при соблюдении сроков ее проведения – в течение 12 ч от появления симптомов при сохраняющейся элевации сегмента ST или предположительно впервые возникшей ПБЛНПГ [2, 3]. Эффективность тромболитического лечения проявляется независимо от пола, возраста, АД, частоты сердечных сокращений, наличия предшествующих ИМ и сахарного диабета [19].

Совершенно очевидно, что в ограниченный интервал времени, а именно 2–3 ч от момента наступления критической ишемии миокарда, возможность достижения реперфузии миокарда, является более важной задачей, чем способ ее достижения (т. е. тромболитическое лечение, ЧКВ или операция коронарного шунтирования). При этом ЧКВ, выполненное в пределах указанных временных рамок, обеспечивает лучший клинический результат, однако его эффективность резко снижается при увеличении интервалов времени «боль – баллон» и «дверь – баллон». В связи с этим пациентам, которым по различным причинам ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 мин от момента первого контакта с медработником, рекомендуется ТЛТ.

ФАРМАКОИНВАЗИВНАЯ СТРАТЕГИЯ

Это направление в лечении ОКСпСТ преследует попытку преодолеть задержку с восстановлением коронарного кровотока. Сам термин «фармакоинвазивная терапия» был предложен в 2003 г. [20]. В клинических рекомендациях этот термин не встречается во избежание смешивания с такими понятиями, как «облегченное ЧКВ» и «спасительное ЧКВ». При неэффективном тромболитическом лечении больной немедленно должен транспортироваться в центр, где будет выполнено спасительное ЧКВ. К критериям успешного проведения тромболитического лечения относятся: уменьшение степени элевации сегмента ST >50% через 60–90 мин после начала тромболитического лечения, прекращение боли и гемодинамическая стабильность. Принято за правило, что ангиография и ЧКВ у пациентов с успешным тромболитическим лечением должны выполняться через 3–24 ч с момента введения тромболитика. Результаты клинических исследований, включая GRACIA-1, NORDISTEMI, CARESS-in-AMI, и TRANSFER-AMI, показали существенное преимущество фармакоинвазивной стратегии по сравнению с изолированной ТЛТ. Необходимо еще раз подчеркнуть, что факт выполнения тромболитического лечения (если его проведение не было ошибкой) – обязательное показание к коронарографии в течение ближайших суток.

Вопрос об оптимальных сроках ЧКВ после успешного тромболитического лечения стал предметом нескольких клинических исследований. В исследовании ASSENT-4 [21] фармакоин-

вазивная стратегия предполагала максимально раннее выполнение ЧКВ после догоспитального тромболизиса теноктеплазой. К сожалению, такой подход привел к увеличению числа смертельных исходов, интракраниальных кровоизлияний и, как ни парадоксально, ишемических событий. Стало ясно, что раннее выполнение ЧКВ (в период менее 3 ч после введения тромболитика) может приводить к негативным эффектам, которые связывают с активацией тромбоцитов фибринолитиком, реокклюзией коронарной артерии и повышенным риском кровотечения [22]. Существует мнение, что оптимальное время для выполнения ЧКВ после тромболизиса может находиться в интервале от 2 до 12 ч. Во-первых, 2 исследования показали, что фармакоинвазивное лечение дает положительный результат у пациентов со средним временем от начала ТЛТ до ЧКВ 2,5 ч [23, 24]. Во-вторых, отсутствуют какие-либо аргументы за продление периода наблюдения с 12 до 24 ч. По мнению авторов, время «отсечки» в виде 2 ч более удобно с практической точки зрения: если интервал «дверь – баллон» меньше 2 ч, показано ЧКВ без тромболизиса; если время «дверь – баллон» колеблется от 2 до 12 ч, следует применять фармакоинвазивный подход [25].

В исследовании STREAM сравнивали фармакоинвазивный подход (тромболизис теноктеплазой с последующим ЧКВ) и первичное ЧКВ у больных ОКСпСТ с развитием симптомов острой ишемии в пределах 3 ч, которым в течение ближайшего часа не может быть выполнено ЧКВ. В качестве комбинированной первичной конечной точки рассматривалась частота случаев смерти, шока, застойной сердечной недостаточности или рецидива ИМ в течение ближайших 30 сут. Значимых различий между группами не выявлено: частота достижения конечной точки составила 12,4% при фармакоинвазивном лечении и 14,3% при выполнении первичного ЧКВ (относительный риск 0,86; $p = 0,21$). По результатам исследования сделан вывод о целесообразности проведения тромболизиса теноктеплазой, преимущественно на догоспитальном этапе, при невозможности своевременного выполнения первичного ЧКВ, что позволяет выполнить чрескожное вмешательство в более поздние сроки без ухудшения клинических результатов. Следует, однако, отметить определенные ограничения данного исследования. Тромболизис проводился в достаточно ранние сроки от появления симптомов (в среднем 100 мин), что ассоциируется с его высокой эффективностью в связи с наличием свежего тромба. Тем не менее у 36% пациентов из группы фармакоинвазивной стратегии потребовалось выполнение «спасительного» ЧКВ, у 16% определялся коронарный кровоток TIMI 0. Учитывая, что с увеличением времени от момента развития тромбоза эффективность тромболизиса прогрессивно снижается, применение такого лечения в условиях реальной клинической практики, при более позднем обращении, выглядит менее оптимистичным. Нельзя не напомнить и о том, что применение теноктеплазы увеличивало частоту внутричерепных кровоизлияний в 5 раз (1 против 0,2%). Использование редуцированной дозы тромболитика снизило частоту кровотечений (0,5 против 0,3%), но на сегодняшний день неясно,

является ли редуцированная доза теноктеплазы достаточной для восстановления коронарного кровотока.

Аргументом в пользу фармакоинвазивной стратегии являются данные, полученные в одном из последних исследований, в котором сравнивали клинические исходы у пациентов, получавших стандартную ЧКВ и фармакоинвазивное лечение (рис. 2) [25].

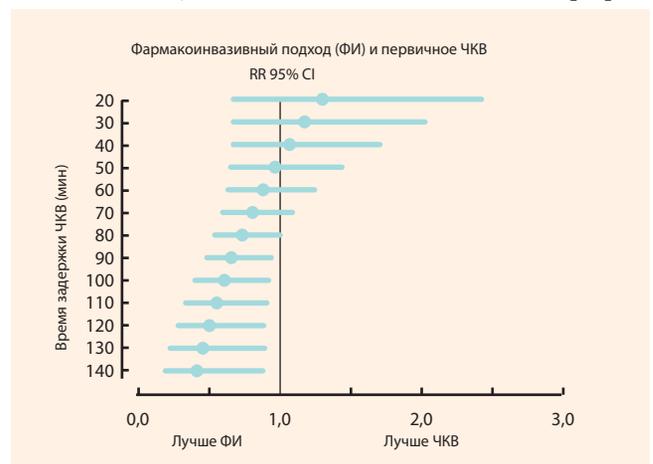
В этом исследовании было показано, что чем больше задержка с выполнением ЧКВ, тем большие преимущества могут быть получены от фармакоинвазивной стратегии с применением преимущественно догоспитального тромболизиса теноктеплазой. Пока неясно, распространяется ли подобная закономерность на другие тромболитики.

По-видимому, с учетом реальной организации оказания помощи пациентам с ОКС в России фармакоинвазивный подход может оказаться стратегией выбора для значительного числа российских пациентов с ОКСпСТ.

Итак, оптимальным методом реперфузии при ОКСпСТ является незамедлительное выполнение ЧКВ, а проведение тромболизиса следует рассматривать как вынужденную меру. Правда, в некоторых ситуациях может возникнуть проблема выбора: что лучше – тромболизис высокоэффективным препаратом или стентирование, исход которого во многом определяется квалификацией интервенционного кардиолога, а также соблюдением режима сопутствующей антитромботической терапии, нарушение которого может свести на нет результат любого, даже блестяще выполненного вмешательства и привести к тромбозу стента? Между тем не следует воспринимать тромболизис как приемлемую альтернативу ЧКВ. Независимо от эффективности тромболизиса, если диагноз ОКС подтверждается, чрескожное вмешательство должно всегда планироваться (возможно, это ограничится только коронарографией).

В нашей стране большинство пациентов с ОКСпСТ не попадают в стационары, выполняющие ЧКВ в надлежащие сроки как в силу необъятности территории, так по другим многообразным причинам. Да и не все учреждения, занима-

Рисунок 2. Связь между временем задержки выполнения ЧКВ (мин) и частотой возникновения конечных точек (30-дневная летальность/застойная сердечная недостаточность/шок/ИМ) в зависимости от стратегии терапии [26]



ющиеся инвазивным лечением, отвечают современным международным критериям соответствия, ассоциированным с оказанием качественной помощи, т. е. способны осуществлять первичные ЧКВ 24 ч/сут 7 дней в неделю, проводят не менее 400 первичных ЧКВ в год опытными специалистами, каждый из которых выполняет как минимум 75 вмешательств в год [9]. Успешный тромболитический предоставляет значительный ресурс времени, позволяющий провести ЧКВ в более отдаленные сроки (до 24 ч). Этого времени достаточно для транспортировки больного в центр, обеспечивающий высокий уровень инвазивного лечения. Между тем, приходится признать, что на практике трансфер пациентов может быть связан с серьезными проблемами.

Возможно, при выполнении тромболитического при ОКСпСТ следует изменить применяемую терминологию. Учитывая, что во всех случаях проведение тромболитического предполагает обязательное выполнение коронарографии в течение ближайших суток, представляется целесообразным применять формулировку «тромболитическое коронарное вмешательство» вместо достаточно аморфного термина «фармакоинвазивная стратегия». Тем самым, с одной стороны, подчеркивается, что при ОКСпСТ не следует ограничиваться только тромболитическим,

и, с другой стороны, указывается на необходимость обязательной коронарной визуализации для решения вопроса о реваскуляризации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, медикаментозный тромболитический остается незаменимым компонентом реперфузионной терапии при ОКСпСТ в случаях, когда ЧКВ не может быть выполнено в оптимальные сроки, предусмотренные клиническими рекомендациями. Для таких пациентов проведение раннего, желательно догоспитального, тромболитического с последующим проведением коронарографии и, при необходимости, ЧКВ в сроки от 3 до 24 ч при выявлении признаков восстановления коронарного кровотока или как можно раньше при неэффективном тромболитическом представляется наиболее оправданным подходом к реперфузионной терапии. По-видимому, при принятии решения о выборе метода реперфузии у больных ОКСпСТ термин «тромболитическая терапия» следует заменять формулировкой, подчеркивающей обязательность последующего диагностического и при необходимости лечебного коронарного вмешательства.



ЛИТЕРАТУРА

- Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М., Власов Т.Д., Нифонтов Е.М. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. Санкт-Петербург: НП-Принт, 2013. 399 с.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *European Heart Journal*, 2012, 33(20): 2569-2619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of American College Cardiology*, 2013, 61(4): e78-e140.
- Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FW, Montalescot G, Maestros LB, Van de Werf F. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2005, 26(19): 2063-2074.
- Boersma E. Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal*, 2006, 27(7): 779-788.
- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European Heart Journal*, 2014, 35(29): 1957-1970.
- Посненкова О.М., Коротин А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Довгалевский П.Я., Ощепкова Е.В. Выполнение рекомендованных лечебных мероприятий у больных с острым коронарным синдромом в 2014 году: отчет по данным федерального регистра. *Кардио-ИТ*, 2015, 2(1): e0101.
- Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. *Терапевтический архив*, 2013, 85(4): 4-10.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*, 2015, 10(9): 1024-1094.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1988, 2(8607): 349-360.
- Kunadian V, Gibson CM. Thrombolytics and myocardial infarction. *Cardiovascular Therapeutics*, 2012, 30(2): e81-e88.
- Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*, 1986, 1(8478): 397-402.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four fibrinolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 1993, 329(10): 673-682.
- GUSTO III investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 337(16): 1118-1123.
- Menon V, Harrington RA, Hochman JS, Cannon CP, Goodman SD, Wilcox R.G., Schünemann H.J., Ohman E.M. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 549S-575S.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 368(15): 1379-1387.
- Аверков О.В., Павликова Е.П., Тюлькина Е.Е. Место системного тромболитического в современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 9(113): 77-83.
- Armstrong PW, Burton J, Pakola S et al. Collaborative angiographic patency trial of recombinant staphylokinase (CAPTORS II). *American Heart Journal*, 2003, 146(3): 484-488.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*, 1994, 343(8893): 311-322.
- Dauerman H.L., Sobel B.E. Synergistic treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalization. *Journal of the American College Cardiology*, 2003, 42(4): 646-651.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*, 2006, 367(9510): 569-578.
- Gurbel PA, Serebruany VL, Shustov AR et al. Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor expression during the first 24 h of acute myocardial infarction treatment. GUSTO-III Investigators. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Journal of the American College Cardiology*, 1998, 31(7): 1466-1473.
- Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2008, 371(9612): 559-568.
- Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *Journal of the American College Cardiology*, 2010, 55(2): 102-110.
- Dauerman HL, Sobel BE. Toward a comprehensive approach to pharmacoinvasive therapy for patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34: 180-186.
- Gershlick AH, Westerhout CM, Armstrong PW et al. Impact of a pharmacoinvasive strategy when delays to primary PCI are prolonged. *Heart*, 2015, 101(9): 692-698.

В.В. РАФАЛЬСКИЙ^{1,2}, д.м.н., профессор, А.В. КРИКОВА¹, д.м.н.¹ Смоленский государственный университет Минздрава России² Институт клинической фармакологии, Смоленск

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ –

КЛЮЧ К ЭФФЕКТИВНОМУ И БЕЗОПАСНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ

В настоящее время низкодозовая ацетилсалициловая кислота (АСК) является основным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При использовании в качестве профилактического средства АСК имеет фармакокинетические и фармакодинамические особенности, понимание которых принципиально важно при использовании препарата в качестве антитромботика. В частности, максимальная антитромботическая эффективность АСК развивается при использовании низких доз в диапазоне 75–150 мг/сут. Показана возможность снижения антитромботической активности АСК при совместном применении с некоторыми нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Наиболее серьезной нежелательной реакцией при приеме АСК является кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мерами профилактики которого являются: использование низких доз АСК, учет факторов риска со стороны пациента и выбор оптимальной лекарственной формы АСК, предотвращение лекарственных взаимодействий. Используется несколько лекарственных форм АСК. Так, кишечнорастворимые формы не только улучшают переносимость препарата, но и предупреждают кровотечения из ЖКТ. Использование АСК в комбинации с антацидами не приводит к снижению гастротоксичности АСК.

Ключевые слова:

ацетилсалициловая кислота

профилактика

сердечно-сосудистые заболевания

Одним из важнейших направлений современной кардиологии является профилактика развития сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. Широкое внедрение практики первичной профилактики ишемической болезни сердца в развитых странах позволило значительно снизить смертность от коронарных причин за последние десятилетия [1]. Одним из самых простых, доступных и эффективных подходов в профилактике СС-осложнений является применение антитромбоцитарных препаратов (АТП). В частности, возможность применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) как АТП впервые была сформулирована Джоном Вейном еще в 1971 г., а первые сообщения о клиническом подтверждении данной гипотезы были опубликованы в течение 1970-х гг. [2]. В настоящее время целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т. е. у пациентов с высоким риском СС-осложнений, не вызывает сомнения. Показано, что АСК предотвращает рецидивы СС-осложнений у 36 пациентов из 1 000, получающих АСК в течение 2 лет [3, 4].

В то же время целесообразность использования АСК в качестве первичной профилактики менее очевидна [5], особенно при попытке поиска доказательств с помощью метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ). Не исключено, что свой вклад вносит высокая гетерогенность объединяемых данных, т. к. при анализе более гомогенных популяций в ряде случаев удается показать относительно высокую эффективность применения АСК для первичной профилактики, например, у мужчин 40–69 лет без повышенного риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6]. Строго говоря, решающим моментом для оценки целесообразности использования АСК для профилактики является оценка соотношения пользы, заключающейся в предотвращенных СС-осложнениях, и вреда, под которым обычно подразумевается кровотечение из ЖКТ (*рис.*). У пациентов после перенесенных СС-событий (инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия и др.) риск развития осложнений в десятки раз выше, чем у пациентов, у которых присутствуют только факторы риска. Окончательного объективного решения вопроса по оценке факторов риска пока не существует, особенно у пациентов с умеренным риском развития осложнений. В настоящее время, с одной стороны, происходит попытка оценки места АСК в первичной профилактике с помощью метаанализов уже выполненных исследований [5, 7, 8], с дру-

гой стороны, выполняются новые крупные исследования для уточнения показаний [8].

В качестве одного из дополнительных факторов, в пользу широкого применения АСК для профилактики СС-осложнений, рассматривается способность АСК при длительном приеме снижать частоту возникновения некоторых онкологических заболеваний, прежде всего колоректального рака [9, 10]. В метаанализе эпидемиологических исследований установлено, что длительный прием АСК приводит к снижению относительного риска (ОР) колоректального рака (ОР – 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,67–0,79) и некоторых других злокачественных поражений ЖКТ – плоскоклеточного рака пищевода (ОР 0,61, ДИ – 0,50–0,76), аденокарциномы кардиального отдела желудка (ОР – 0,67, ДИ – 0,54–0,83) [11]. В РКИ показано, что при непрерывном 5-летнем применении АСК 20-летний риск колоректального рака снижается на 22–32% [12]. Длительный прием АСК приводит также к умеренному снижению риска рака груди (ОР – 0,90, ДИ – 0,85–0,95) и простаты (ОР – 0,90, ДИ – 0,85–0,96) [11].

Однако в настоящей публикации мы хотели бы коснуться не столько вопросов обоснования показаний для использования АСК, сколько некоторых особенностей его клинической фармакологии и отличий отдельных лекарственных форм. Эти особенности связаны как с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата, так и с необходимостью длительного, практически пожизненного применения АСК. Длительный прием АСК предопределяет более высокий риск развития нежелательных реакций, лекарственных взаимодействий (ЛВ), прекращения приема АСК по инициативе пациента. В связи с этим возрастает значение подходов, направленных на повышение приверженности пациентов к терапии. Сложность соблюдения режима профилактического приема АСК связана с хорошо известной особенностью мотивации пациентов на получение сиюминутной пользы, изменение качества жизни в текущий момент времени. В то время как эффект от приема АСК развивается через годы и не всегда очевиден для пациента. Поэтому усилия, направленные на

улучшение переносимости и повышения комплаентности к АСК, являются ключевыми для реализации профилактического действия препарата.

ФАРМАКОДИНАМИКА АСК

АСК обладает несколькими серьезными фармакодинамическими особенностями, существенно отличающими АСК от других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обсуждая фармакодинамику (ФД) АСК, важно разделять антитромботическое действие АСК, с одной стороны, и противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действия, с другой стороны.

В настоящее время целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т. е. у пациентов с высоким риском СС-осложнений, не вызывает сомнения. Показано, что АСК предотвращает рецидивы СС-осложнений у 36 пациентов из 1 000, получающих АСК в течение 2 лет

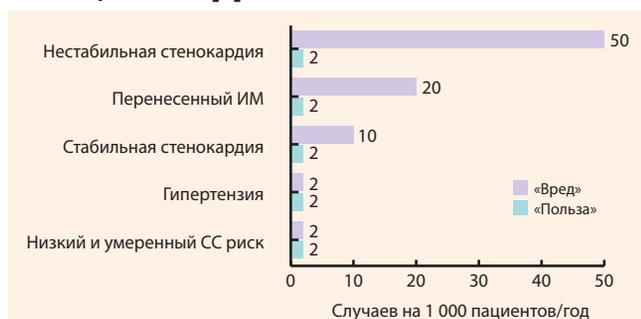
Развитие антитромбоцитарных эффектов АСК возможно после необратимого ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го типа тромбоцитов АСК путем ацетилирования серина в позиции 529 активного центра ЦОГ-1. Подобные изменения предотвращают возможность дальнейшего взаимодействия ЦОГ-1 и арахидоновой кислоты, что ведет к блокированию образования простагландина G₂ и продукции тромбксана (ТХ) А₂.

Противовоспалительное действие реализуется путем ингибирования ЦОГ-2 салициловой кислотой (СК), образующегося при гидролизе АСК эстеразами сыворотки и печени. То есть в случае развития противовоспалительного действия АСК выступает в роли пролекарства, а действующим веществом является СК, а в случае антитромбоцитарного действия действующим веществом является негидролизованная молекула АСК [13, 14].

Следующий важный момент ФД АСК – необратимость ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов. Показано, что другие НПВП не обладают таким эффектом и после снижения сывороточных концентраций, происходит диссоциация НПВП и активного центра ЦОГ-1 тромбоцитов [15]. Учитывая, что безъядерные тромбоциты не обладают способностью ресинтезировать ЦОГ-1 *de novo*, после ацетилирования ЦОГ-1 тромбоцитов продукция ТХА₂ становится невозможной в течение всего времени их циркуляции, которое не превышает 10 дней. Клетки эндотелия кровеносных сосудов, содержащие, в отличие от тромбоцитов, ядра, способны ресинтезировать ЦОГ, инактивированную АСК. Поэтому действие АСК на эндотелиальные клетки менее выражено, чем соответствующее действие на тромбоциты.

Крайне интересное явление – дозозависимая селективность АСК в отношении ЦОГ. При использовании низких доз АСК (менее 300 мг/сут) ингибируется преимущественно ЦОГ-1 тромбоцитов и снижается синтез ТХА₂, который играет ключевую роль в агрегации тромбоцитов, в то

Рисунок. Соотношение «польза – вред» при профилактическом приеме АСК у разных категорий пациентов, адаптировано по [4]



Примечание. «Польза» – число пациентов, у которых удалось предотвратить серьезные СС-события на 100 пациентов, получавших АСК, в год. «Вред» – число пациентов, у которых развились серьезные кровотечения из ЖКТ в расчете на 1 000 пациентов, получавших АСК, в течение 1 года.

время как подавление ЦОГ-2 остается минимальным. При превышении суточной дозы АСК свыше 300–500 мг начинается дозозависимое усиление подавления активности ЦОГ-2, сопровождающееся как развитием противовоспалительных эффектов, так и снижением антитромбоцитарного действия за счет снижения синтеза простагландина I₂, который обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов [4]. В связи с этим нецелесообразно использовать АСК в профилактических целях в суточной дозе, превышающей 300 мг. Клиническим подтверждением нелинейной ФД АСК стали данные метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором проводился раздельный анализ эффективности АСК в разных дозах. Было показано, что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии сопровождается самым высоким эффектом, в то же время снижение или повышение дозы приводит к его снижению [16]. Таким образом, соблюдение оптимальных дозировок АСК (75–150 мг/сут) при проведении антитромбоцитарной терапии не только способ минимизации дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), но и условие достижения оптимального профилактического антиагрегационного эффекта [17].

Клинический интерес представляют отличия в ФК различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и кишечнорастворимой (КР) формами. Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении времени достижения St_{max} T 1/2

К сожалению, чтобы получить достоверные данные по эффективности профилактического применения АСК, необходимо формировать когорты, включающие тысячи или десятки тысяч пациентов, что сопряжено с экономическими, организационными, этическими проблемами. В связи с этим для изучения ФД АСК нередко используют такие лабораторные тесты, как определение сывороточного ТХА₂ и его стойких метаболитов в моче (ТХВ₂) или использование аппаратных методик (оптическая агрегометрия, PFA-100, PRFA-ASA, VerifyNow™ и др.). Однако необходимо отметить, что оценка активности тромбоцитов *ex vivo* (суррогатный метод оценки эффективности АСК) в настоящее время не может с достаточной точностью прогнозировать клиническую эффективность АСК [15, 18, 19]. Также данный подход не позволяет достоверно сравнить различные режимы использования АСК или сопоставить эффективность различных лекарственных форм АСК. Это связано с тем, что, во-первых, данные методы не прошли валидацию в клинических исследованиях с использованием достаточного объема выборки, подходящего дизайна и адекватных конечных точек. Во-вторых, на сегодняшний день очевидно, что благоприятный профилактический эффект АСК реализуется не только за счет блокады ЦОГ-1. Описаны и другие механизмы, которые могут участвовать в предупреждении СС-осложнений, например, усиление фибринолиза или снижение свертывания крови, которые не связаны с подавлением синтеза ТХА₂. К важным осо-

бенностям действия АСК относится его способность стабилизировать нестабильную атероматозную бляшку, также описана способность АСК подавлять экспрессию генов провоспалительных цитокинов, нормализации уровня С-реактивного белка [20]. Многие компоненты профилактического эффекта АСК не зависят от его антиагрегационного действия, отличают его от других антиагрегантов и делают уникальным препаратом [21, 22]. В связи с вышесказанным, несмотря на всю кажущуюся простоту и очевидность использования лабораторных тестов для оценки активности тромбоцитов, необходимо крайне взвешенно относиться к их применению в качестве конечных точек в исследованиях, изучающих или сравнивающих профилактический эффект АСК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При обсуждении особенностей фармакокинетики (ФК) АСК необходимо, прежде всего, принимать во внимание, что антитромботическим действием обладает АСК, а не СК [21]. В целом ФК АСК достаточно вариабельна – отличия в величине ФК показателей при приеме дозы АСК 80 мг у здоровых добровольцев для отдельных параметров могут достигать 36% [23]. При приеме АСК внутрь абсорбция препарата приближается к 100%, однако биодоступность (доля препарата, достигающего системного кровотока) АСК составляет 50–68%. Во время абсорбции в системе воротной вены и в печени АСК подвергается пресистемному метаболизму – гидролизу [14]. Часть АСК, попавшая в системный кровоток, быстро гидролизуется эстеразами плазмы крови, поэтому период полувыведения ($T_{1/2}$) у АСК короткий – не более 15–20 мин [24]. Время достижения пиковой концентрации (St_{max}) АСК после приема дозы препарата 80 мг составляет 0,5 ч, St_{max} – 0,87–0,99 мкг/мл. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) АСК составляет 0,73–0,98 мкг*ч/мл, что в 10–15 раз меньше, чем аналогичный параметр у СК [23].

Клинический интерес представляют отличия в ФК различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и кишечнорастворимой (КР) формами. Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении времени достижения St_{max} T 1/2. Для КР АСК они составляют 3,25 и 0,65 ч, в то время как для обычного АСК эти величины составляют 0,5 и 0,3 ч. St_{max} КР АСК ниже, чем при применении обычного АСК (0,17 мкг/мл) [25]. Очевидно, что подобные особенности ФК КР АСК ограничивают его применение при неотложных состояниях (для быстрого всасывания необходимо разжевать таблетку). В то время как при длительном профилактическом применении подобная особенность ФК имеет преимущества. Это связано с тем, что, с одной стороны, St_{max} АСК не имеют большого значения в реализации антитромботического эффекта [15]. Есть данные, позволяющие предполагать, что с величиной антитромботического эффекта наиболее тесно коррелирует величина площади под AUC. Причем при снижении AUC ниже определенного уровня антиагрегационный эффект АСК снижается резко, ступенчато. Для суточной

дозы АСК 80 мг пороговым уровнем АUC является 0,8 мкг*ч/мл [23]. С другой стороны, в организме человека постоянно идет замена пула циркулирующих тромбоцитов, соответственно, препараты АСК с контролируемым высвобождением взаимодействуют с большим числом тромбоцитов после приема одной дозы препарата [26]. Косвенным свидетельством потенциального преимущества препаратов АСК с более длительным высвобождением является регистрация Food and Drug Administration (FDA) в конце 2015 г. препарата АСК с замедленным высвобождением [14, 26].

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АСК

При длительном профилактическом назначении АСК, особенно у пожилых пациентов, при наличии нескольких сопутствующих заболеваний существует высокая вероятность развития ЛВ (табл. 1). К особенностям ЛВ при использовании АСК относится то, что большинство из них является фармакодинамическими, ЛВ, проявляющихся на уровне всасывания, крайне мало. К последним можно отнести замедление всасывания и снижением Стах/АУХ при совместном назначении АСК с антацидами, содержащими магния или алюминия гидроксид [27, 28]. Указание на подобное взаимодействие присутствует также в инструкции по применению АСК. В связи с этим выглядит не вполне обоснованным использование препаратов, содержащих в

Таблица 1. Основные лекарственные взаимодействия АСК [4, 15, 28]

Препарат	Результат взаимодействия	Меры профилактики
Алкоголь, антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды, НПВП	Повышение риска кровотечений из ЖКТ	Мониторинг, использование ИПП
Антациды	Повышение почечной экскреции АСК, снижение сывороточной концентрации АСК	Избегать комбинации
НПВП-ингибиторы ЦОГ-1 (ибупрофен, напроксен, целекоксиб, диклофенак)	Снижение антитромботического действия АСК	Избегать комбинации
Циклоспорин	Усиление нефротоксичности циклоспорина	Избегать комбинации, мониторировать функцию почек
Дигоксин	Возможно повышение концентрации дигоксина в сыворотке	Мониторинг концентрации дигоксина
Метотрексат, такролимус	АСК может вытеснять препараты из связи с белками и нарушать выведение	Коррекция дозы, мониторинг функции почек
Инсулин и пероральные антидиабетические препараты	Возможно усиление гипогликемического действия	Мониторинг уровня глюкозы

Таблица 2. Риск фармакодинамического лекарственного взаимодействия НПВП и АСК, приводящего к снижению антитромботической активности, сводные данные

Высокая вероятность	Низкая вероятность	Нет данных или данные противоречивые
Ибупрофен Напроксен Целекоксиб Диклофенак	Парацетамол Мази, гели с НПВП Рофекоксиб Этерококсиб Мелоксикам	Кетопрофен Сулиндак

своем составе АСК и гидроксид магния. Подобная комбинация, с одной стороны, может приводить к снижению концентрации АСК, с другой стороны, не обладает протективным действием по отношению к слизистой желудка.

Совместное назначение НПВП и АСК обладает двумя неблагоприятными фармакодинамическим ЛВ – первое взаимодействие связано с повышением риска развития НПВП-гастропатии и кровотечения из верхних отделов ЖКТ, второе может приводить к снижению антитромботического действия АСК. Повышение риска НПВП-гастропатии связано с синергичным действием НПВП и АСК на системный метаболизм эйкозаноидов, мерой профилактики подобных ЛВ является избегание одновременного назначения АСК и НПВП или назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Второй тип ЛВ связан с более тонким фармакодинамическим взаимодействием – конкурирование на уровне ЦОГ-1 тромбоцитов. При этом назначение НПВП до приема АСК может приводить к формированию временной связи *НПВП – активный центр ЦОГ-1* и тем самым блокировать связывание с ЦОГ-1 молекул АСК [29]. В 2006 г. FDA обратило внимание врачей на эту проблему, подчеркнув, что совместное назначение ибупрофена (и некоторых других НПВП) и АСК может приводить к клинически значимому снижению антитромботического эффекта АСК [30]. Предупреждение FDA базировалось на исследованиях, выявляющих ФД-взаимодействие при совместном назначении 400 мг ибупрофена и АСК, при этом было показано, что ибупрофен связывается с ЦОГ-1 обратимо, но на время блокирует возможность взаимодействовать АСК и ЦОГ-1, однако после разрушения связи *ЦОГ-1 – ибупрофен* возможность АСК связываться с ЦОГ-1 восстанавливается [30].

Исследования, основанные на оценке уровня ТХВ2, показали, что прием ибупрофена в дозе 400 мг подавляет антитромботическое действие, если АСК будет принят в течение 30–60 мин после приема НПВП. Сходный эффект отмечается, если АСК принимают в течение 8 ч после назначения ибупрофена. Напротив, прием ибупрофена после приема АСК (спустя 1 ч и более) не сопровождался снижением уровня ТХВ2 [31]. Таким образом, назначение АСК в течение 8 ч после приема ибупрофена или ибупрофена в течение 1 ч и ранее после приема АСК нецелесообразно. Позднее были накоплены данные по взаимодействию АСК с другими НПВП – напроксеном, целекоксибом, диклофенаком (табл. 2) [32–35]. Показано, что

совместный прием АСК с парацетамолом, топическими формами диклофенака, рофекоксибом, этерококсибом, мелоксикамом не приводит к изменению антитромботического действия АСК [33, 36, 37]. Не накоплено достаточно данных для оценки потенциального взаимодействия АСК с кетопрофеном и сулиндаком [30].

АСК нередко назначается вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в связи с этим необходимо обратить внимание на бытующее среди клиницистов ошибочное мнение, что совместное назначение АСК и иАПФ может приводить к снижению эффективности ингибиторов. Это мнение базируется на данных, полученных при некорректном ретроспективном анализе одного из исследований по изучению эффективности иАПФ, выполненного в начале 1990-х гг. В более поздних РКИ и метаанализах не было найдено подтверждений данному наблюдению, соответственно, в настоящее время нет никаких противопоказаний против совместного использования этих препаратов [38, 39]. Более того, в исследованиях с участием здоровых добровольцев описана способность иАПФ (лизиноприл, каптоприл) и блокаторов рецепторов ангиотензина (кандесартан, лозартан) усиливать антитромбоцитарные эффекты АСК [40].

БЕЗОПАСНОСТЬ НИЗКОДОЗОВОГО АСК

Самыми распространенными НЛР при длительном приеме низкодозовой АСК являются кровотечения и проявления НПВП-гастропатии. Повышенный риск кровотечений – по сути, неотъемлемая часть антитромботического действия АСК, избавиться от которого, сохранив антитромботическое действие препарата, практически невозможно. Поэтому при использовании АСК крайне важным моментом является оценка соотношения «польза/вред», т. е. соотношение предотвращенных СС-осложнений к числу развившихся серьезных НЛР (рис. 1) [4]. Очевидно, что использование АСК более целесообразно у пациентов с высоким риском СС-осложнений. Например, в пересчете на 1 000 пациентов при профилактическом приеме АСК число предотвращенных СС-осложнений у пациентов, перенесших ИМ, в 100 раз выше, чем число развития серьезных кровотечений [2].

В целом оценка частоты кровотечений при использовании АСК по результатам отдельных исследований серьезно затруднена, т. к. их частота невысокая и не превышает 1–2 случаев на 1 000 пациентов в год. В связи с этим выявить статистические различия сложно даже в исследованиях, включающих тысячи пациентов [2]. В метаанализе, выполненном Antithrombotic Trialists' Collaboration, показано, что в целом частота внечерепных кровотечений при терапии АСК повышается в среднем в 1,5 раза. Абсолютное число внутричерепных кровотечений, развившихся при приеме АСК, составила менее 1 случая на 1 000 пациентов в год. Причем увеличение риска кровотечения отмечается пропорционально во всех субпопуляциях пациентов, включенных в исследование [3].

Связанное с приемом АСК поражение ЖКТ является дозозависимой НЛР, по крайней мере в диапазоне доз от

30 до 1300 мг/сут. Поражение ЖКТ, приводящее к кровотечению, при приеме АСК объясняется как минимум двумя механизмами – дозозависимым подавлением активности ЦОГ-1 в слизистой ЖКТ и дозозависимым подавлением ЦОГ-1 тромбоцитов. Поэтому кровотечения из ЖКТ могут развиваться при приеме даже очень низких профилактических доз (АСК 50–75 мг/сут) [41]. В то же время показано, что отношение шансов развития кровотечения выше у пациентов, получавших более высокие дозы АСК, – 2,3; 3,2 и 3,9 для доз 75, 150 и 300 мг соответственно [4]. В исследовании CURRENT-OASIS 7 было показано, что терапия с использованием АСК в дозе 75–100 мг/сут реже приводит к развитию кровотечений из ЖКТ, чем при использовании дозировок 300–325 мг/сут [42]. В связи с тем, что у АСК нет выраженного дозозависимого профилактического эффекта в диапазоне рекомендуемых доз, но отмечается четкая зависимость от дозы при развитии НЛР, рекомендуется использовать минимальную дозу, эффективность которой доказана в клинических исследованиях (табл. 3) [4].

Таблица 3. Минимальные суточные дозы АСК, при которых показан профилактический эффект препарата у разных категорий пациентов

Популяция пациентов / нозология	Минимальная эффективная суточная доза, мг/сут
Преходящая ишемическая атака	50
Ишемический инсульт	50
Высокий СС-риск	75
Гипертония	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Выраженный стеноз сонных артерий	75
Острый ИМ	160
Острый ишемический инсульт	160

Необходимо отметить что НПВП-гастропатия, являясь наиболее частой НЛР, связанной с приемом АСК, может проявлять не только в виде кровотечений из ЖКТ, но и в виде разнообразных жалоб со стороны ЖКТ (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др.). Подобные проявления НПВП-гастропатии при длительном приеме АСК могут наблюдаться у 25% больных и в 5–10% случаев могут являться причиной отмены препарата по инициативе пациента [43, 44].

В настоящее время описано несколько механизмов развития НПВП-гастропатий, причем традиционно ключевое место отводится системному действию НПВП, проявляющемуся в ингибировании ЦОГ-1 слизистой желудка с последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов E2 и простаглицлинов I2 – основных защит-

ных резервов слизистой желудка [41]. Однако в последние годы накапливается информация о важном значении местного действия АСК на слизистую оболочку желудка. Причем предполагается, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины могут вызывать апоптоз эпителиальных клеток [45, 46].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВП-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление факторов риска гастропатии, использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), использование особых лекарственных форм. Выявление факторов риска развития НПВП-гастропатии является одним из самых простых и в то же время эффективных профилактических мер ее возникновения при длительном приеме АСК. К факторам риска развития НПВП-гастропатии традиционно относят язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, возраст старше 60 лет, инфицирование *Helicobacter pylori*, лиц, принимающих препараты, усиливающие гастротоксичность АСК (глюкокортикоиды, антикоагулянты, НПВП) [4, 14].

В качестве фармакологической коррекции неблагоприятного воздействия АСК на слизистую желудка рассматривались несколько групп препаратов: гастроцитопротекторы (мизопростол и другие синтетические аналоги простагландина Е), антисекреторные препараты (ИПП, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов), антациды. Однако в настоящее время единственной группой, рекомендуемой для профилактики и терапии НПВП-гастропатии, являются ИПП [46]. Так, назначение в течение 26 нед. эзомепразола в дозе 20 мг/сут совместно с АСК снижает риск развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки с 5,4 до 1,6% [37].

Ранее существовало предположение, базирующееся на небольших исследованиях, что у пациентов, имеющих противопоказания со стороны ЖКТ для приема АСК, можно использовать клопидогрел, однако позднее было показано, что более оправданной стратегией является использование ИПП. Так, в исследовании Chan et al. [47], показано, что в ходе 12-месячного наблюдения у пациентов, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут, частота развития кровотечений составила 8,6%, в то время как в группе получавших АСК 80 мг/сут + эзомепразол 20 мг 2 р/сут частота кровотечений составила 0,7%. Сходные цифры были получены и в других исследованиях – 13,6% при приеме клопидогрела и 0% при терапии комбинацией АСК + эзомепразол [48].

Необходимо подчеркнуть, что мизопростол и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов обладают доказанным эффектом для профилактики и (или) лечения НПВП-гастропатии, но по ряду параметров (неудобство применения, низкая эффективность) существенно уступают ИПП. В настоящее время считается, что антациды не обладают ни лечебным, ни протективным эффектом при НПВП-гастропатии [43, 49]. Более того, существуют исследования, демонстрирующие более высокую частоту развития эрозий при профилактическом приеме антацидов для предупреждения НПВП-гастропатии по сравнению с плацебо [50].

ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АСК

Одной из особенностей низкодозового АСК является значительное многообразие лекарственных форм данного препарата, созданных к настоящему времени (табл. 4). Прежде всего, необходимо отметить наличие лекарственных форм, содержащих наиболее оптимальные для профилактического применения дозы АСК (50–150 мг), так называемый низкодозовый АСК. КР-форма сконструирована таким образом, чтобы растворяться в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, при этом без изменений проходя кислую среду желудка [51]. Таким образом, снижается риск повреждающего действия АСК на слизистую оболочку желудка.

Идея использовать антациды для снижения кислотности желудочного содержимого возникла достаточно давно – в начале 1960-х гг., прежде всего для повышения переносимости АСК, используемого в качестве противовоспалительного средства. В подобных препаратах содержалось достаточно большое количество веществ, снижающих кислотность желудочного содержимого, – 150–250 мг гидроксида алюминия или магния, карбоната кальция или окиси магния [52]. Такое количество веществ, снижающих кислотность, сопоставимо с их содержанием в разовой дозе современных антацидов, тем не менее даже использование высоких доз антацидов не приводит к профилактике развития НПВП-гастропатии [53]. При проведении клинических исследований терапия пациентов с использованием препаратов АСК, содержащих антациды, не выявила снижения частоты поражений ЖКТ. Более того, в ряде исследований показано, что частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении антацид-содержащих форм АСК выше, чем при использовании обычной или КР АСК [54, 55]. Современные руководства не рекомендуют использовать антациды ни для профилактики, ни для лечения поражений ЖКТ, связанных с приемом НПВП [49, 56]. Более того, как было описано выше, комбинирование антацидов и АСК может приводить к изменению ФК АСК в связи с ускорением экскреции.

На наш взгляд, описанных выше данных вполне достаточно для того, чтобы поставить под сомнение целесообразность создания и использования препаратов низкодозового АСК, содержащего гидроксид магния. Однако наиболее серьезным аргументом против широкого применения антацид-содержащих лекарственных форм АСК является отсутствие РКИ, спланированных для выявления профилактического эффекта АСК, с участием достаточного числа пациентов, получавших подобные формы АСК [3, 8, 57, 58]. Таким образом, в настоящее время нет достаточных доказательств считать антацид-содержащие формы АСК клинически эквивалентными «обычной» АСК. Более того, присутствие на фармацевтическом рынке подобных препаратов типично только для РФ и некоторых стран бывшего СССР. Подобные препараты не зарегистрированы ни FDA, ни ЕМЕА. При ближайшем рассмотрении родоначальник антацид-содержащих низкодозовых АСК – препарат Кардиомагнил в стране

происхождения (Дания) производится под торговым наименованием Magnyl-DAK, не содержит в своем составе гидроокиси магния и выпускается в КР-оболочке [59].

Таблетки КР АСК покрыты оболочкой, в состав которой входят целлюлоза, силикон и другие компоненты, позволяющие препарату растворяться в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, минуя желудок. Таким образом, устраняется местный повреждающий эффект АСК на слизистую желудка [54, 55]. В литературе существуют десятки публикаций, посвященных изучению безопасности КР-форм АСК, которые целесообразно разделить на исследования с использованием эндоскопической и клинической оценки. Характерно, что при использовании эндоскопической оценки выявляется достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при применении КР АСК по сравнению с обычными формами АСК [60, 61]. Например, в двойном слепом 12-недельном РКИ пациенты получали плацебо (n = 321) или КР АСК (n = 387). Частота развития язв ЖКТ к концу наблюдения не отличалась в группе плацебо и КР АСК – 6 и 7% соответственно [62]. В то же время в исследованиях с клинической оценкой частоты кровотечений из ЖКТ подобные изменения, как правило, не были статистически достоверными [63, 64]. Более того, в трех существующих на сегодняшний день метаанализах также были выявлены разнонаправленные данные – отношение шансов развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при приеме обычной АСК, КР АСК и АСК с антацидами составило 2,6; 2,4 и 5,3 соответственно [52, 65].

Вероятно, такие различия в результатах, полученных в исследованиях разных типов, объясняются тем, что в подавляющем большинстве случаев в клинических исследованиях в качестве основной конечной точки используется частота кровотечений из ЖКТ. С одной стороны, данная НЛР развивается редко, и не всегда можно выявить достоверные различия, с другой стороны, наличие язвы или эрозии в слизистой ЖКТ не всегда приводит к клиническому кровотечению. К сожалению, в существующих исследованиях недостаточно активно используются инструменты оценки исходов, связанных с переносимостью АСК и оценкой качества жизни.

В исследованиях, изначально спланированных для изучения безопасности и переносимости различных лекарственных форм АСК, удается выявить более высокую переносимость КР-форм АСК. Так, в одном из исследований было включено 1156 пациентов, получавших КР АСК, и 1570 пациентов, которые изначально получали обычную форму АСК, а затем были переведены на прием КР АСК. Пациенты наблюдались в клинике спустя 3 мес. и 1 и 2 года после назначения КР АСК. Отличительной особенностью данного исследования было то, что фиксировались не только «большие» (кровотечения из ЖКТ), но и «малые» (изжога, диспепсия) нежелательные реакции, которые определяют переносимость препарата и существенно влияют на качество жизни пациентов [66, 67]. В ходе исследования было установлено снижение частоты развития НЛР после замены обычного АСК на КР АСК: доля пациентов, жало-

Таблица 4. Лекарственные формы низкодозового АСК и их краткая характеристика

Характеристика	Форма низкодозового АСК					
	«Обычный» АСК	КР АСК	Буферизированный АСК	АСК в комбинации с другими анти-тромботиками	АСК в комбинации с другими СС-препаратами	АСК с замедленным высвобождением
Фармацевтические особенности	Доза АСК 50–150 мг	Низкая растворимость таблетки в кислой среде, высокая – в щелочной	Наличие в составе веществ, снижающих кислотность желудка	Наличие в составе других анти-тромботиков (клопидогрел, дипиридабол)	Наличие в составе препаратов для терапии СС-заболеваний (рамприл, atorвастатин)	Форма с контролируемым растворением/всасыванием
Фармакологические особенности	Оптимальная доза для профилактического применения	Снижение повреждающего действия АСК на слизистую желудка	Предполагается снижение проявлений НПВП-гастропатии	Повышение анти-тромботического действия за счет синергичного эффекта	Улучшение комплаентности и удобства применения	Предполагается уменьшение числа неотвечников за счет изменения ФК/ФД-параметров
Профилактический эффект, доказанный в РКИ и метаанализах	+	+	-	+/- Раздельно для каждого компонента	-	-
Регистрация FDA или EMEA в качестве анти-тромботика	+	+	-	+	+	+
Регистрация в РФ	+	+	+	+	-	-
Торговые названия	Тромбогард Аспинат	Тромбо АСС Аспирин Кардио	Кардиомагнил Тромбомаг	Коплавикс Агренокс	Trinomia, Sincronium	Durlaza

вавшихся на изжогу, достоверно снизилась с 37,5 до 19,1% после трехмесячного приема КР АСК и до 10,5% после двух лет терапии. Таким образом, в исследовании был выявлен факт, очень важный именно при длительном применении АСК, – лучшая переносимость КР АСК по сравнению с обычной формой АСК. Вопрос переносимости, изменения качества жизни пациентов является критическим для соблюдения приверженности к длительному приему препарата и в итоге для достижения целей антитромбоцитарной терапии [4].

Косвенные подтверждения лучшей переносимости КР-формы АСК мы получили в исследовании ФОРПОСТ [44, 68]. При анализе показателей приверженности пациентов к приему отдельных препаратов АСК самые высокие показатели выявлены у пациентов, принимавших КР АСК: средняя оценка по визуально-аналоговой шкале составила $8,3 \pm 1,4$ балла, комплаентность к длительному приему буферизованной АСК была более низкой – $7,6 \pm$

1,4 балла, наименее приверженными к длительной терапии АСК были пациенты, принимавшие «обычную» форму АСК, – $6,9 \pm 1,6$ балла. В ходе исследования было установлено, что 29,7% пациентов, принимавших АСК, отмечали наличие тех или иных симптомов НПВП-гастропатии, чаще всего пациенты жаловались на изжогу (10,6%), тяжесть, дискомфорт в подложечной области (6,2%), а также на боли в подложечной области на голодный желудок (4,2%) и после приема пищи (2,4%); 5,4% респондентов отмечали повышенную кровоточивость. Достоверно чаще развитие указанной симптоматики отмечалось у пациентов, принимавших обычную АСК, – 43,6% по сравнению с КР АСК – 22,1% и буферизованной АСК – 27% ($\chi^2 = 18,15$; $p < 0,01$ и $\chi^2 = 10,22$; $p = 0,001$ соответственно). При сравнении частоты развития симптомов НПВП-гастропатии у пациентов, принимавших КР-форму АСК и буферизованную форму АСК, статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 1,91$; $p = 0,17$).



ЛИТЕРАТУРА

- Berg J et al. Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 9.
- Bjorklund L et al. Aspirin in cardiology – benefits and risks. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(3): 468-77.
- Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMI*, 2002, 324(7329): 71-86.
- Eikelboom JW et al. Antiplatelet drugs: Anti-thrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e89S-119S.
- Nansseu JR and Noubiap JJ. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. *Thromb J*, 2015, 13: 38.
- Guirguis-Blake JM et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. f.S.E.R. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, Editor. 2015, Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016.
- Guirguis-Blake JM et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016.
- Cao Y et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*, 2016.
- Chubak J et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force in Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2015: Rockville (MD).
- Bosetti C et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol*, 2012, 23(6): 1403-15.
- Coyle C, Cafferty FH and Langley RE. Aspirin and Colorectal Cancer Prevention and Treatment: Is It for Everyone? *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2016, 12: 27-34.
- Paez Espinosa EV, Murad JP and Khasawneh FT. Aspirin: pharmacology and clinical applications. *Thrombosis*, 2012, 2012: 173124.
- Kim J and Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(3): 493-504.
- Gaglia MA, Clavijo Jr and L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(6): 505-13.
- Gurbel PA et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*, 2007, 115(25): 3156-64.
- Ganjehei L and Becker RC. Aspirin dosing in cardiovascular disease prevention and management: an update. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(4): 499-511.
- Dretzke J et al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of 'aspirin resistance' in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015, 19(37): 1-366.
- Berent R and Sinzinger H. «Aspirin – resistance»? A few critical considerations on definition, terminology, diagnosis, clinical value, natural course of atherosclerotic disease, and therapeutic consequences. *Vasa*, 2011, 40(6): 429-38.
- Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. *Drugs*, 2012, 72(16): 2087-116.
- Angiolillo DJ, Kastrati A and Simon DI. Clinical guide to the use of antithrombotic drugs in coronary artery disease. 2008, London: Informa Healthcare. xxviii, 276 p.
- Vane JR and Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*, 2003, 110(5-6): 255-8.
- Benedek I et al. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35(12): 1181-1186.
- Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. *Br J Clin Pharmacol*, 1980, 10(Suppl 2): 285S-290S.
- Bae SK et al. Determination of acetylsalicylic acid and its major metabolite, salicylic acid, in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study of Astrix in Korean healthy volunteers. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22(6): 590-5.
- Bliden KP et al. Drug delivery and therapeutic impact of extended-release acetylsalicylic acid. *Future Cardiol*, 2016, 12(1): 45-58.
- Brouwers JR and de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(6): 462-85.
- Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet*, 1989, 17(5): 327-44.
- Stepensky D and Rimon G. Competition between low-dose aspirin and other NSAIDs for COX-1 binding and its clinical consequences for the drugs' antiplatelet effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 11(1): 41-52.
- FDA. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin Post-market Drug Safety Information for Patients and Providers 2006. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>.
- Cryer B et al. Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers. *Clin Ther*, 2005, 27(2): 185-91.
- Capone ML et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1295-301.
- Hohlfeld T and Schror K. Inhibition of antiplatelet effects of aspirin by nonopioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*, 97(2): 131-4.
- Ruzov M et al. Celecoxib interferes to a limited extent with aspirin-mediated inhibition of platelets aggregation. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(2): 316-26.
- Rowcliffe M et al. Topical diclofenac does not affect the antiplatelet properties of aspirin as compared to the intermediate effects of oral diclofenac: A prospective, randomized, complete crossover study. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(4): 422-8.
- Catella-Lawson F et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001, 345(25): 1809-17.
- Gladding A et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*, 2008, 101(7): 1060-3.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, А.А. ЗЫКОВА¹, к.м.н., Г.Н. ЩУКИНА¹, к.м.н.

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТОРВАСТАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В статье рассмотрены определение, распространенность и клиническая значимость метаболического синдрома. Особое внимание уделено дислипидемии – одному из основных признаков метаболического синдрома. Обсуждается влияние инсулинорезистентности на дислипидемию и атерогенез. Приведены современные подходы к оценке риска развития сердечно-сосудистой смертности у больных с метаболическим синдромом и тактики назначения статинов. Приведены данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности аторвастатина.

Ключевые слова:

дислипидемия
метаболический синдром
аторвастатин

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ [1].

Критерии диагностики метаболического синдрома. Наличие МС констатируют при наличии у пациента центрального ожирения (основной признак) и двух дополнительных критериев [2].

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [2].

Дополнительные критерии [2]:

- артериальная гипертензия (АГ);
- 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 – гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Актуальность данной проблемы обусловлена высокой частотой распространенности МС в популяции. Так, в индустриальных странах распространенность МС среди лиц старше 30 лет составляет 10–20%, в США – 34% (44% среди людей старше 50 лет) [3]. В последние годы наблюдается увеличение распространенности МС среди подростков и молодежи [3]. Данные популяционного исследова-

ния, проведенного в четырех городах РФ, свидетельствуют о том, что распространенность МС в возрастной группе 25–74 лет составляет 35,3–53,1% в зависимости от используемых критериев диагностики [4].

У лиц с МС повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего инфаркта миокарда и инсульта, а также сердечно-сосудистой и общей смертности [5, 6]. Так, по данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, среди больных с МС риск развития ИБС оказался в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС – в 2,6–3,0 раза и от всех причин – в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС [5]. В другом проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано, что у лиц с МС (23% популяции) случаи развития ишемического инсульта были в два раза чаще по сравнению с контрольной группой: у мужчин риск составил 1,9; у женщин – 1,52 [6].

Дислипидемия (ДЛП) является одним из основных признаков МС и факторов риска раннего развития атеросклероза [1,2]. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинорезистентности (ИР) вследствие снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы [1, 2].

Метаболизм липидов, особенно в постпрандиальном состоянии, во многом регулируется инсулином. Инсулин, секретируемый тогда, когда продукты переваривания пищи попадают в кровоток, ингибирует внутриклеточный фермент адипоцитов – гормончувствительную липазу, который гидролизует триглицериды, хранимые в жировой ткани, на глицерин и жирные кислоты. Одновременно инсулин непосредственно ингибирует синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени [7]. Следовательно, в норме после приема пищи, когда поступление в кровь хиломикронных, богатых экзогенными триглицеридами, повышено, инсулин подавляет высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани и ЛПОНП из печени. Это ослабляет нагрузку на пути катаболизма богатых триглицеридами липопротеинов,

таких как липопротеинлипаза и апо E рецепторы печени, предотвращая, таким образом, накопление в крови ремнантных хиломикронов и липопротеинов промежуточной плотности. Одновременно инсулин стимулирует фермент липопротеинлипазу. Этот фермент локализован в сосудистом эндотелии тех тканей, у которых высока потребность в триглицеридах, либо для хранения про запас (жировая ткань), либо в качестве источника энергии (миокард, скелетные мышцы) и гидролизует триглицериды в составе ЛПОНП и хиломикронов [7, 8].

Данные популяционного исследования, проведенного в четырех городах РФ, свидетельствуют о том, что распространенность МС в возрастной группе 25–74 лет составляет 35,3–53,1% в зависимости от используемых критериев диагностики

При инсулинорезистентности постпрандиальная регуляция липидов нарушена. Высвобождение СЖК из жировой ткани и секреция ЛПОНП печенью увеличены, а гидролиз этих частиц липопротеинлипазой снижен. Все это ведет к росту количества циркулирующих богатых триглицеридами ремнантных липопротеидных частиц [8]. Вторично снижается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) из-за повышенного переноса эфиров холестерина (ХС) из ЛВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на триглицериды под воздействием белка, переносящего эфиры ХС [7, 8].

Еще одним проявлением нарушения липидного и липопротеинового спектра крови при инсулинорезистентности является увеличение количества мелких, плотных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – частиц фенотипа В, которые обладают повышенной атерогенностью [9]. Уровень апопротеина В – показатель количества ЛПНП-частиц, причем содержание ХС в частицах ЛПНП может быть разным. Под влиянием белка, переносящего эфиры ХС, эфиры ХС из ЛПНП переносятся в ЛПОНП, триглицериды – в обратном направлении, а апопротеин В неизменно остается в составе ЛПНП-частиц. При росте концентрации ЛПОНП время нахождения в кровотоке этих липопротеинов увеличивается, что ведет к более длительному воздействию белка, переносящего эфиры ХС из ЛПНП-частиц в ЛПОНП в обмен на триглицериды. Последующий липолиз триглицеридов в составе ЛПНП-частиц, обедненных эфирами ХС в печени, приводит к образованию мелких, плотных ЛПНП (фенотип В). Так как при МС преобладают мелкие плотные ЛПНП, которые обеднены эфирами ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных МС может не отличаться от уровня этого показателя у здоровых лиц. Однако из-за повышенной атерогенности мелких частиц при одном и том же уровне ХС ЛПНП у больных МС риск ИБС существенно выше [5, 7–9].

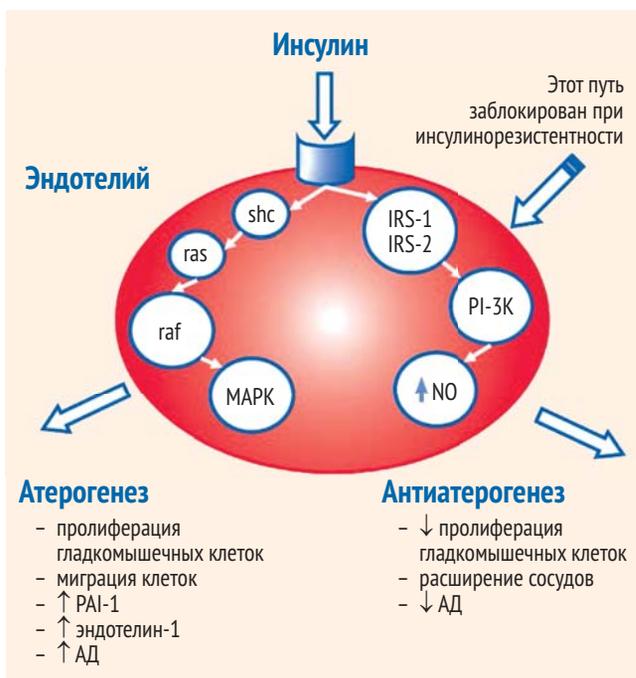
Механизм высокой атерогенности мелких плотных частиц ЛПНП остается до конца невыясненным. По сравнению с крупными и плавучими частицами ЛПНП фенотипа А в мелких плотных частицах ЛПНП содержание

сиаловой кислоты снижено, что может увеличить их способность связываться с протеогликанами на поверхности артериальной стенки. Атерогенность частиц ЛПНП фенотипа В связывают с низкой связывающей способностью к В/Е-рецепторам, длительным периодом их полужизни в плазме, повышением синтеза тромбосана [7–9]. Влияние инсулинорезистентности на дислипидемию и атерогенез схематично изображены на *рисунке*.

Следовательно, дислипидемия при МС характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеидов крови. Из количественных изменений липопротеидов наиболее характерными являются повышение уровня триглицеридов и ЛПОНП, которые являются основными носителями триглицеридов, а также снижение уровня ХС ЛПВП [10]. По данным И.Е. Чазовой и соавт. [10], нарушение тех или иных показателей липидного обмена наблюдались у всех (!) обследуемых ими лиц с МС. Так, повышенный уровень ОХ был выявлен у 76% пациентов, гипертриглицеридемия зарегистрирована у 85% больных, у 91% пациентов было отмечено увеличение уровня ХС ЛПНП, а уровень ХС ЛПВП был снижен у 63% больных [10].

Учитывая такую огромную распространенность дислипидемии у больных с МС, закономерно встает вопрос о ее коррекции. Однако следует помнить, что к назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только (и не столько) уровня холестерина, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее факторов риска. У больных с МС и гиперлипидемией, при отсутствии ИБС и ее эквивалентов, необходимо проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE [10, 11].

Рисунок. Влияние инсулинорезистентности на дислипидемию и атерогенез



В первую очередь необходимо определить категорию риска у конкретного пациента, согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, с целью профилактики и лечению атеросклероза (V пересмотр, 2012 г.) – очень высокий, высокий, умеренный, низкий [11]. Всем пациентам с МС очень высокого риска необходимо изменить образ жизни и сразу же назначить липидснижающую терапию при любом уровне ХС ЛНП, целевой уровень ХС ЛНП составляет менее 1,8 ммоль/л. У больных с МС из группы высокого риска необходимо стремиться к целевому уровню ХС ЛНП менее 2,5 ммоль/л, им всем следует рекомендовать изменение образа жизни, сразу же начать липидснижающую терапию при исходном ХС-ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л. Пациентам умеренного риска следует назначать липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛНП (менее 3,0 ммоль/л) не достигнут с помощью мероприятий по изменению образа жизни [11].

При инсулинорезистентности постпрандиальная регуляция липидов нарушена. Высвобождение СЖК из жировой ткани и секреция ЛПОНП печенью увеличены, а гидролиз этих частиц липопротеинлипазой снижен

В настоящее время гиполипидемическими препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний больных с МС являются статины [1, 2]. Их широкое применение при лечении дислипидемии больных с МС оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и хорошо переносятся [2]. Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС, в том числе у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [10]. При сопоставлении гиполипидемической эффективности статинов у больных с инсулинорезистентностью получены данные о большей эффективности аторвастатина [10]. Аторвастатин обладает двумя важными преимуществами по сравнению с другими статинами, что делает его препаратом выбора при диабетической дислипидемии. Он в большей степени снижает повышенный уровень ХС ЛПНП и, в отличие от некоторых других статинов вызывает значительно большее снижение триглицеридов [10]. Существует два объяснения этого феномена. Холестерин необходим для синтеза частиц ЛПОНП, поэтому ингибирование синтеза холестерина может нарушать их синтез и секрецию, приводя к снижению уровня триглицеридов, т. к. ЛПОНП являются транспортной формой для триглицеридов. Согласно другой гипотезе, снижение уровня ХС в гепатоцитах ведет к повышению экспрессии рецепторов к ЛПНП, что вызывает снижение уровня триглицеридов путем повышенного захвата частиц ЛПНП и ЛПОНП. Кроме того, известно, что ЛПОНП, содержащие апо В и апо Е, имеют большее сродство к рецепторам для ЛПНП, чем ЛПНП, которые содержат лишь апо В [10].

При этом чем эффективнее статины снижают уровень ХС ЛПНП, тем эффективней они снижают и уровень триглицеридов, что объясняется стабильностью отношения *триглицериды/ХС ЛПНП*. В дозе 5 мг/сут аторвастатин снижает уровень триглицеридов на 26%, в дозе 20 мг – на 32%, в дозе 80 мг – на 46% [10]. Имеются данные и об эффективности применения аторвастатина у больных с инсулинорезистентностью. Так, в исследовании И.Е. Чазовой и соавт. [10] у пациентов с инсулинорезистентностью (нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет 2-го типа) и артериальной гипертензией (АГ) на фоне лечения 10 мг аторвастатином достоверно снизились уровни ОХ и ЛПНП уже через 12 нед. (с 6,5 до 4,7 ммоль/л, с 4,4 до 2,6 ммоль/л), через 24 нед. отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов (с 2,2 до 1,7 ммоль/л). При этом через 24 нед. лечения нормализация уровня триглицеридов выявлена у 75% больных, ХС-ЛПНП – у 69%, ХС-ЛПВП – у 62%. Необходимо отметить, что переносимость лечения была хорошей: ни у одного пациента не отмечено нежелательных явлений, а также подъема печеночных ферментов, общего билирубина и креатинина.

Одним из ключевых исследований статинов при сахарном диабете (СД) является исследование CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином (Липримар) в дозе 10 мг/сут и плацебо больных СД 2-го типа с относительно низким уровнем ХС ЛПНП (максимальный предел включения – 4,14 ммоль/л) [12, 13]. У пациентов отсутствовали заболевания коронарных, мозговых или периферических сосудов, но им сопутствовал, по крайней мере, один из следующих признаков высокого риска: АГ, ретинопатия, альбуминурия, курение. Применение аторвастатина привело к достоверному уменьшению частоты возникновения первичной конечной точки (наступление одного из следующих событий: острой смерти от коронарной болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, оживления после остановки сердца, коронарной реваскуляризации, или инсульта) на 37%. Кроме того, лечение аторвастатином достоверно влияло на отдельные компоненты первичной конечной точки. Так, в отношении острых коронарных событий зафиксировано уменьшение риска на 36%, инсультов – на 48%, реваскуляризации миокарда – на 31%. Исследование CARDS было прекращено почти на два года раньше намеченного срока в связи с очевидными преимуществами терапии аторвастатином.

Эффективность аторвастатина также подтверждена результатами крупномасштабного многоцентрового клинического исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) [14–16]. Исследование состояло из двух частей – антигипертензивной и липидснижающей терапии. В антигипертензивной части исследования (ASCOT-BPLA) сравнивали традиционный режим терапии (бета-блокатор ± диуретик) и новый режим (антагонист кальция ± ингибитор ангиотензинпревращающего фермента). В липидснижающей части исследования (ASCOT-

LLA) сравнивали терапию статином с плацебо у пациентов с ОХ менее 6,5 ммоль/л (250 мг/дл).

В исследовании ASCOT-LLA участвовали 10 305 пациентов, которые были рандомизированы для лечения аторвастатином (Липримар) 10 мг или плацебо. В течение первого года наблюдения выявлено достоверное снижение общего холестерина (ОХС) на 24% и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 35% в группе аторвастатина по сравнению с плацебо. Исследование было остановлено досрочно в 2002 г. ввиду достоверного снижения частоты нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36% в группе аторвастатина по сравнению с плацебо. Кроме того, наблюдали достоверное снижение риска всех коронарных исходов на 29%, фатального и нефатального инсульта на 27%, всех коронарных событий и вмешательств на 21% [15]. Таким образом, в исследовании ASCOT подтверждена эффективность аторвастатина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с множественными факторами риска.

При анализе результатов исследования ASCOT-LLA, выполненном после разослепления антигипертензивной части исследования, было выявлено достоверно более выраженное снижение риска первичной конечной точки на фоне приема аторвастатина/плацебо в группе амлодипина/периндоприла в сравнении с атенололом/тиазидом. Частота первичных конечных точек в группе амлодипин/аторвастатин достоверно снизилась на 53% по сравнению с группой амлодипин/плацебо, в то время как в группе атенолол/аторвастатин было выявлено 16%-ное снижение по сравнению с группой атенолол/плацебо, которое не достигло статистической значимости [16].

Преимущества аторвастатина наблюдали в отношении целого ряда других конечных точек в группе пациентов, получающих терапию амлодипином (Норваск) в сочетании с периндоприлом, в отличие от пациентов, получающих традиционную терапию. Выявлено снижение частоты общих сердечно-сосудистых вмешательств на 27 и 15%, фатального и нефатального инсульта на 31 и 24% в группах аторвастатина в сочетании с амлодипином и атенололом соответственно.

Одним из ключевых исследований статинов при сахарном диабете является исследование Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином (Липримар) в дозе 10 мг/сут и плацебо больных СД 2-го типа с относительно низким уровнем ХС ЛПНП

При проведении статистического анализа по изучению взаимодействия между липидснижающей и антигипертензивной терапией наблюдали пограничную достоверную ассоциацию в отношении первичной конечной точки – суммарной частоты несмертельного ИМ и смертельной ИБС ($p = 0,025$ при показателе статистической достоверности модели $p < 0,01$). Не выявлено достоверных связей для показателей всех сердечно-сосудистых

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

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

УВЕРЕННОСТЬ

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

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

ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ сердечно-сосудистых осложнений¹⁰

Торговое название: Липримар®. Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N01401401. Фармакологические свойства: аторвастатин – синтетический хиральный ингибитор HMG-CoA-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** гиполипидемическая терапия в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, липидов и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперлипидемией, включая семейную гиперлипидемиями (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемиями (соответственно тип Вa и Вb по классификации Фридрихсона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен, для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с семейной гиперлипидемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ПНП-ферре) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инсульта, инфаркта миокарда, инсульта, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активная желтуха печени или повышенная активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови не менее чем 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; одновременное применение с семейной гиперлипидемией (применение противопоказано у детей и в возрасте до 10 лет); одновременное применение с флуоридовой кислотой; артериальный дефицит плазмы; непереносимость плазмы; гипонатриемическая миопатия/рhabdomyоlisis; С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** в сутки, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на препаратную терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперлипидемиями в комбинированной (смешанной) гиперлипидемии: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; семейная гиперлипидемиями: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гиперлипидемиями семейной гиперлипидемии: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать адекватность дозы каждые 4 недели с возможными повышениями до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей: с 10 до 18 лет при гиперлипидемии 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 дозу необходимо снизить, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с недостаточностью функции печени и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Побочные действия:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в мышцах, кожные высыпания, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, мигрень, артриты, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отекшие отечники, результаты «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной фосфофорикиназы, аллергические реакции, гиперемия, кандидозит. **Формы выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг; по 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

¹ Фитинен-данные исследования «Липридо-2». Law M.R. et al. BMJ 2003; 326: 1422-1428. 3. Jones PH. et al. Am J Cardiol 2003; 92: 152-60. 4. Ohsawa S. et al. Circulation 2004; 110: 1091-65. 5. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-56. 6. Colhoun HM. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 7. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18: 220-228. 8. Schwitz G.S. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 9. Alparano P. et al. W Eng J Med 2006; 355: 549-553. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® П N01401401-080915.

Сила. Доказательство. Уверенность.

ООО «Фрайзер», 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

событий и вмешательств ($p = 0,25$) и инсульта ($p = 0,73$). При объединении значений частоты ревазуляризации с первичной конечной точкой, а также частоты несмертельного ИМ во время лечения со смертельной ИБС, каждый из двух указанных выше показателей приобретает пограничную статистическую достоверность при $p = 0,043$ для обоих показателей.

Анализ частоты первичных конечных точек в различные периоды наблюдения выявил достоверные преимущества atorvastatina начиная с 30-го дня терапии, а высокодостоверное снижение частоты первичных конечных точек наблюдали с 90-го дня приема препарата до конца исследования. Положительный эффект atorvastatina на ранних сроках наблюдали только в группе пациентов, получающих амлодипин/периндоприл, в то время как в группе пациентов, получающих ателолол/тиазид, не было выявлено преимуществ atorvastatina в зависимости от сроков приема.

Несмотря на то что полученные данные могут быть случайной находкой, существует биологическое объяснение синергизму эффектов atorvastatina и амлодипина в отношении острых коронарных событий, подтвержденное в экспериментальных исследованиях. Предполагают, что в основе подобного взаимодействия лежит механизм электрохимической связи atorvastatina и амлодипина в двойном липидном слое мембраны гладкомышечных клеток [17]. При этом следует отметить, что большая часть данных как в отношении амлодипина, так и в отношении

аторвастатина, отмеченных в рандомизированных клинических исследованиях, таких как ASCOT, CARDS, и других, была получена при использовании оригинального амлодипина (Норваск) и atorvastatina (Липримар). Поэтому прямой перенос данных на воспроизведенные формы этих препаратов без проведения специально спланированных исследований представляется не вполне обоснованным.

Анализ частоты первичных конечных точек в различные периоды наблюдения выявил достоверные преимущества atorvastatina начиная с 30-го дня терапии, а высокодостоверное снижение частоты первичных конечных точек наблюдали с 90-го дня приема препарата до конца исследования

Таким образом, МС широко распространен в российской популяции, а его наличие повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Одним из самых частых проявлений МС является дислипидемия. Подходы к коррекции дислипидемии основаны на суммарном риске смертности и осложнений, при этом препаратами первой линии являются статины. Многочисленные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности atorvastatina в коррекции дислипидемии при МС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и соавт. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник*, 2014, IX(XXI), 1: 4-57.
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009, 6(приложение 2): 1-29.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 2002, 287(3): 356-359.
4. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Бояринова М.А., Морозкина Н.В., Яковлева О.И., Солнцев В.Н., Конради А.О., Шляхто Е.В. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*, 2012, 2: 55-62.
5. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruits, berries and vegetables and the risk of type 2 diabetes: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 445-451.
6. Toole JF, Chambless LE, Heiss G, Tyroler HA, Paton CC. Prevalence of stroke and transient ischemic attacks in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol*, 1993 Sep, 3(5): 500-3.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер Ком, 1999 г. 512 с.
8. Grandi M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 13(83): 25-29.
9. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. *Кардиология*, 2001, 3: 4-9.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва, Медиа Медика, 2004, 168 с.
11. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечению атеросклероза (V пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012, 4: 4-52.
12. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI et al. Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.*, 2002, 19: 201-211.
13. Colhoun HM, Betteridge DL, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*, 2001, 19: 1139-47.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-58.
16. Sever PS, Dahlof B, Poulter NP, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of antihypertensive and lipid lowering therapy. *Circulation*, 2005, 112 (17 Suppl.): II-134. Abstract 730.

СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ

Сосудистая деменция (СД) – вторая по частоте причина деменции у лиц пожилого возраста. На сегодняшний день считается, что примерно 15–20% деменций пожилого возраста обусловлены СД. Болезнь возникает тогда, когда кровеносные сосуды, кровоснабжающие головной мозг, сужены или полностью непроходимы. Как и при болезни Альцгеймера, проявления СД часто не диагностируются на протяжении длительного времени. Некоторыми факторами риска СД можно управлять, другими, такими как пол или возраст, нет. В настоящее время не существует способов восстановить поврежденные участки головного мозга. Хотя СД потенциально тяжелое состояние, его своевременная диагностика является лучшим лекарством.

Ключевые слова:

*сосудистая деменция
когнитивные нарушения
инсульт*

Сосудистая деменция (СД) – вторая по частоте причина деменции у лиц пожилого возраста. Поскольку СД развивается постепенно и не так ярко, как болезнь Альцгеймера, большинство людей не подозревает о ее существовании до возникновения клинически выраженных признаков. Распространенность СД составляет около 1,5% в странах Европы и примерно 2,2% в азиатских странах. На сегодняшний день считается, что примерно 15–20% деменций пожилого возраста обусловлены СД. Установление причины болезни позволяет определить оптимальную тактику лечения, а изменение образа жизни во многих случаях позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания, например, умеренная физическая активность является эффективным методом профилактики дальнейшего снижения когнитивных функций [1].

Когнитивные нарушения часто развиваются вследствие инсульта, таким образом, инсульты являются важной причиной заболеваемости СД [2–11]. В отличие от болезни Альцгеймера, обусловленной гибелью нейронов головного мозга, СД развивается при недостаточном кровоснабжении головного мозга или отдельных его структур. СД возникает тогда, когда кровеносные сосуды, кровоснабжающие головной мозг, сужены или полностью непроходимы. Инсульт возникает при внезапном прекращении кровоснабжения части головного мозга, но не у всех пациентов, перенесших ишемические инсульты, развивается СД. Деменция может развиваться постепенно по мере того, как накапливаются бессимптомные инсульты. Часто болезнь обращает на себя внимание только тогда, когда множество тихих инсультов (silent stroke) приводит к инвалидности. СД может быть вызвана как ишемическими, так и геморрагическими инсультами, затрагивающими несколько областей мозга, в т. ч. бассейн передней мозговой артерии, теменные доли или поясную извилину. В

редких случаях инфаркты в гиппокампе или таламусе могут явиться причиной деменции. При макроскопическом исследовании головного мозга людей, страдающих СД, как правило, можно обнаружить умеренную дилатацию боковых желудочков, чаще всего она асимметричная. Белое вещество характеризуется неоднородностью своей структуры. Почти всегда присутствуют одиночные лакунарные инфаркты, также могут встречаться крупные очаги ишемии в зонах смешанного кровоснабжения [12]. Профилактика и контроль факторов риска, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и гиперхолестеринемия, позволяют снизить риск возникновения и прогрессирования СД. Раннее выявление данных расстройств также помогает уменьшить тяжесть СД. Ранняя диагностика требует настороженности и, что более важно, усилий при последующем контроле факторов риска.

СД может быть вызвана церебральной амилоидной ангиопатией, развивающейся вследствие накопления бета-амилоидных бляшек в стенках артерий головного мозга, что приводит к ломкости и нарушению целостности сосудов. Так как амилоидные бляшки являются характерной чертой болезни Альцгеймера, СД может возникнуть как ее следствие. Однако церебральная амилоидная ангиопатия может появиться у людей без предварительно диагностированной деменции. Иногда бета-амилоидные бляшки обнаруживаются у когнитивно сохранных пожилых людей.

В отличие от болезни Альцгеймера, обусловленной гибелью нейронов головного мозга, сосудистая деменция развивается при недостаточном кровоснабжении головного мозга или отдельных его структур

Редкие генетические нарушения, приводящие к сосудистым поражениям головного мозга, как правило, манифестируют в более молодом возрасте и протекают более агрессивно. В некоторых случаях различные инфекционные заболевания, такие как сифилис, могут привести к сосудистым поражениям и инсультам [13].

Симптомы СД зависят от локализации и тяжести поражения головного мозга. Как и при болезни Альцгеймера, проявления СД часто не диагностируются на протяжении длительного времени. Они могут включать в себя:

- Проблемы с кратковременной памятью.
- Дезориентированность в привычной обстановке.
- Неспровоцированные смех или плач.
- Проблемы с концентрацией внимания, планированием и последующим выполнением действий.
- Сложности при денежных расчетах.
- Неспособность следовать инструкциям.
- Нарушения функции тазовых органов.
- Галлюцинации и бред.

Рекомендуемые исследования для пациента с когнитивными нарушениями включают анализы крови (для диагностики анемии, авитаминозов, тиреотоксикоза, инфекции и т. д.), обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ и нейровизуализацию

Неожиданно возникшие клинические проявления трактуются как инсульт. При сборе анамнеза отмечается волнообразное проявление симптомов. Для сравнения: болезнь Альцгеймера прогрессирует медленно и более линейно. Другой особенностью являются проблемы с ходьбой и равновесием. При СД они могут возникнуть рано, когда при болезни Альцгеймера данные симптомы проявляются в развернутой стадии заболевания.

Для диагностики СД могут быть использованы некоторые конкретные диагностические критерии [14], такие как руководство по диагностике и статистике психических расстройств, четвертое издание (DSM-IV), шкала ишемии Хачинского, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) и таблицы Горбова – Шульте [15].

Рекомендуемые исследования для пациента с когнитивными нарушениями включают анализы крови (для диагностики анемии, авитаминозов, тиреотоксикоза, инфекции и т. д.), обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ и нейровизуализацию. На представленном рисунке мы видим картину выраженных изменений вещества головного мозга в виде сосудистой лейкоэнцефалопатии, корковой атрофии и заместительной гидроцефалии у больного 70 лет с гипертонической болезнью и сахарным диабетом (рис.). При наличии в качестве диагностического инструмента однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) нейровизуализация в сочетании с экспертизой психического состояния может быть использована для подтверждения диагноза сосудистой деменции [16]. Смешанная деменция диагностируется, когда у больных есть данные за БА и цереброваскулярные заболевания, но отсутствуют клинические и нейровизуализационные данные ишемических поражений.

Некоторыми факторами риска СД можно управлять, другими, такими как пол или возраст, нет. Также к факторам риска относят географическое происхождение и генетическую предрасположенность [17]. Среди всех прочих факторов риска артериальная гипертония имеет наибольшее значение, СД почти никогда не развивается без нее. Очевидно, что высокий риск инсульта связан с риском развития СД. Предположительно от 1/3 до 1/4 инсультов приводят к развитию когнитивных нарушений. Также способствуют развитию заболевания курение, чрезмерное употребление алкоголя, сахарный диабет и сердечная недостаточность. СД наиболее распространена в возрасте от 60 до 75 лет, чаще у мужчин, чем у женщин. У людей, чей пол, возраст и наследственная отягощенность способствуют развитию СД, есть больше оснований для коррекции факторов риска.

В настоящее время не существует способов восстановить поврежденные участки головного мозга. В то же время правильный диагноз позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Профилактика сводится к контролю артериального давления, коррекции диеты, физической активности и медикаментозной терапии. То же самое касается и сахарного диабета. Пациентам необходимо отказаться от курения и ограничить прием алкоголя.

Среди всех факторов риска артериальная гипертония имеет наибольшее значение. Очевидно, что высокий риск инсульта связан с риском развития сосудистой деменции. Предположительно от 1/3 до 1/4 инсультов приводят к развитию когнитивных нарушений

Препараты с плейотропными эффектами и множественными механизмами действия продемонстрировали потенциал в исследованиях, посвященных СД [18].

Хотя медицинские возможности ограничены, изменение бытовых условий может способствовать адаптации пациента. Члены семьи и друзья могут поместить под-

Рисунок. МРТ головного мозга, аксиальный срез в режиме FLAIR у 70 летнего больного с СД. Лейкоэнцефалопатия, атрофия и гидроцефалия



сказки и напоминания на видимых местах по всему дому с повседневными планами и инструкциями о том, как использовать основные бытовые элементы. Напоминания

Ишемические изменения в головном мозге являются необратимыми, однако у пациентов с сосудистой деменцией могут наблюдаться периоды стабильности или даже легкого улучшения, но, как правило, сосудистая деменция без адекватного лечения заканчивается смертью от инсульта, кардиоваскулярной или инфекционной патологии

больному текущей даты, его местонахождения и текущих семейных событий, позволят сохранять постоянную ориентированность пациента в быту. Поведенческие и эмоциональные симптомы заслуживают особого внимания в этой группе пациентов. Эти проблемы, как правило, устойчивы к обычным психофармакологическим методам

лечения и нередко приводят к госпитализации в учреждения постоянной помощи.

Если состояния, приводящие к СД, не корригируются, то прогноз неблагоприятный. Больному может казаться, что его состояние улучшается до тех пор, пока повторный инсульт не приведет к функциональным нарушениям, снижению памяти и социальной независимости. Ишемические изменения в головном мозге являются необратимыми, однако пациент с СД может продемонстрировать периоды стабильности или даже легкого улучшения, но, как правило, СД, остающаяся без лечения, заканчивается смертью от инсульта, кардиоваскулярной или инфекционной патологии. Исследование, проведенное в Нидерландах в 2015 г., показало, что среди пациентов, госпитализированных с СД, смертность была выше, чем у пациентов, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Хотя СД потенциально тяжелое состояние, его своевременная диагностика является лучшим лекарством. Взаимодействие пациентов с врачом и членами семьи позволяет выявлять и управлять течением заболевания. 

ЛИТЕРАТУРА

- Baskys A, Cheng JX. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives. *Exp Gerontol*, 2012 Nov, 47(11): 887-91.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, et al. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*, 1997, 28: 785-792.
- Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 32: 401-407.
- Колчу И.Г., Дьячкова Е.Ю., Исакова Е.В., Котов С.В., Верещагина Е.В. Церебральный инсульт и артериальная гипертензия. Особенности клинического течения. *Альманах клинической медицины*, 2011, 24: 50-52.
- Белова Ю.А., Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В. Эффективность лечения фокальной эпиплексии у больных, перенесших инсульт. *Клиническая геронтология*, 2014, 20(7-8): 6-8.
- Исакова Е.В., Рябцева А.А., Котов С.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт. *РМЖ*, 2015, 23(12): 680-682.
- Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. [и др.]. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(2): 114-122.
- Попова Е.Н., Шерман Л.А., Маратканова Т.В., Исакова Е.В., Вишняков М.В., Котов С.В. Оценка состояния мозговой гемодинамики у пациентов с ишемическим инсультом и врожденными аномалиями виллизиева круга. *Альманах клинической медицины*, 2011, 25: 30-36.
- Котов С.В., Зубцов В.Н. Клинико-лабораторные изменения и применение плазмитофереза при ишемическом инсульте. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2011, 3: 77-81.
- Верещагина Е.В., Кель Н.В., Лобанов Д.А., Горяинов А.Д., Исакова Е.В., Котов С.В. Стратификация риска инсульта у лиц группы риска. *Клиническая геронтология*, 2012, 18(5-6): 15-19.
- Сидорова О.П., Котов С.В., Поплавская Н.М. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012, 112(5): 94-97.
- Love S. Neuropathological investigation of dementia: a guide for neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005 Dec, 76 (Suppl 5): v8-14.
- Елисеев Ю.В. Ишемический инсульт, вызванный менинговаскулярным сифилисом. *Альманах клинической медицины*, 2015, 39: 136-139.
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*, 1996 Jan, 27(1): 30-6.
- Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *Ital J Neurol Sci*, 1993 Oct, 14(7): 539-46.
- Bonte FJ, Harris TS, Hynan LS, Bigio EH, White CL 3rd. Tc-99m HMPAO SPECT in the differential diagnosis of the dementias with histopathologic confirmation. *Clin Nucl Med*, 2006 Jul, 31(7): 376-8.
- Arvanitakis Z, Graff-Radford N. Focal degenerative dementia syndromes. *Clin Geriatr Med*, 2001 May, 17(2): 303-18.
- Guekht AB, Moessler H, Novak PH, et al. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20: 310-318.
- van de Vorst IE, Vaartjes I, Geerlings MI, Bots ML, Koek HL. Prognosis of patients with dementia: results from a prospective nationwide registry linkage study in the Netherlands. *BMI Open*, 2015 Oct 28, 5(10): e008897.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ ЛЕГКОЙ, СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

При лечении пациентов, перенесших сотрясение и ушиб головного мозга различной степени тяжести, имеющих жалобы на снижение памяти, эмоциональные нарушения, вестибулярные и двигательные расстройства, используются ноотропные средства. У 41 пациента (30 мужчин и 14 женщин, 21–54 года), перенесших сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга различной степени тяжести и предъявлявших жалобы на головную боль (ГБ), головокружение, двигательные нарушения различной степени выраженности, тревогу, нарушение памяти и получавших реабилитацию по поводу ЧМТ, изучена эффективность применения холина альфосцерата внутривенно в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней, затем перорально в течение 2 мес. Остальные 40 пациентов с ЧМТ легкой, средней и тяжелой степени составили группу сравнения. Наблюдение пациентов в течение 2 мес. показало положительное влияние холина альфосцерата на вестибулярные нарушения, показатели двигательной и когнитивной сферы, эмоционального статуса, снижение частоты посттравматических головных болей.

Ключевые слова:

черепно-мозговая травма

лечение

холин альфосцерат

По данным ВОЗ, за последние десятилетия отмечается устойчивый рост (до 2% в год) частоты травматических повреждений головного мозга [1–3]. Это объясняется увеличением городского населения, развитием личного транспорта, ускорением ритма жизни современного человека. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) признается одной из важнейших медико-социальных проблем ввиду значительной распространенности и тяжести медицинских, социальных и экономических последствий [4, 5, 6]. ЧМТ относится к наиболее актуальным вопросам неотложной нейрохирургии, что обусловлено сложностью диагностики и лечения, высоким уровнем смертности и инвалидизации пострадавших, а также преимущественным поражением наиболее активной части населения – лиц молодого и среднего возраста [7]. Поражение нервной системы (нейротравма) отмечается в 30–60% всех случаев травматических повреждений [8, 9]. Общая летальность при ЧМТ колеблется от 4 до 6%. Число инвалидов вследствие травматического повреждения головного мозга к концу XX в. в России – 2 млн, в США – 3 млн, во всем мире – 100 млн человек [10]. Сотрясение головного мозга составляет большинство (80–90%) всех случаев ЧМТ. Разработка и развитие концепции первичного и вторичного повреждения мозга, оптимизация системы оказания медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах, а также использование современных технологий лечения позволили за последние десятилетия существенно снизить летальность и уро-

вень инвалидизации пациентов с ЧМТ [11, 12]. Однако лечение травм головного мозга является одной из важнейших проблем современной медицины, интерес к которой неуклонно растет во всем мире. В 50–70% случаев перенесенной травмы мозга сохраняется неврологическая патология (остаточные явления) или формируются новые неврологические синдромы (осложнения и последствия ЧМТ) – это приводит к полной или частичной потере трудоспособности в 45% случаев.

Головокружение занимает третье место по частоте встречаемости среди жалоб у больных с ЧМТ и хлыстовой травмой в анамнезе после головной боли (ГБ) и боли в шее. В основе посттравматического головокружения могут лежать психогенные или неврогенные (как правило, органического характера – диффузное аксональное повреждение) причины. Условно все формы посттравматического головокружения разделяют на центральные и периферические (вестибулярные). При сотрясении головного мозга рекомендуют щадящий режим, длительность которого определяют индивидуально, и симптоматическую терапию (анальгетики, седативные средства и др.). Во многих случаях состояние после сотрясения головного мозга нормализуется в течение нескольких дней. Однако значительная часть пациентов, не имеющих объективных расстройств, продолжает жаловаться на головную боль, головокружение, нарушение сна, снижение работоспособности, повышенную утомляемость и плохое самочувствие. Происхождение этих нарушений остается неясным, чаще всего они могут быть связаны с повышенной тревожностью или депрессивным синдромом (как внутренняя реакция на травму) и (или) особенностями личности. В их патогенезе могут иметь значение отсроченные метаболические нарушения в клетках мозга при ЧМТ, вызывающие повреждения мембраны нейронов, а также рас-

стройство метаболизма нейромедиаторов, выражающееся в нарушении синтеза ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина. Для улучшения памяти и когнитивных функций, повышения работоспособности, уменьшения степени астенизации, эмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших сотрясение головного мозга, используются ноотропные средства.

Имеются многочисленные данные об эффективности холина альфосцерата у больных с ЧМТ в острый период при лечении посттравматической энцефалопатии [13–16]. Основными механизмами действия данного препарата являются улучшение линейной скорости кровотока на стороне травматического повреждения головного мозга, стабилизация тормозящих и активирующих влияний ретикулярной формации, положительное влияние на фосфолипидный состав мембран нейронов, а также в целом повышение холинергической активности в церебральных структурах за счет усиления синтеза фосфатидилхолина и ацетилхолина.

Целью данного исследования являлось изучение эффективности холина альфосцерата (препарат Церепро) в комплексном лечении больных, получивших ЧМТ различной степени тяжести. Под наблюдением находился 41 пациент (30 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 21 до 54 лет. Больные проходили лечение на базе нейрохирургического отделения МБУЗ БСМП №2 г. Ростова-на-Дону, а затем лечились амбулаторно по месту жительства и в «Центре боли» МЦ «Гиппократ 21 век» г. Ростова-на-Дону. В остром периоде все пациенты были осмотрены нейрохирургом, неврологом, по дополнительным медицинским показаниям – травматологом, отоларингологом, кардиологом и т. д. Проводились необходимые дополнительные диагностические исследования: рентгенография, КТ (МРТ), биохимические и лабораторные исследования и т. д. Все пациенты в соответствии с общепринятыми стандартами соблюдали щадящий режим, получали медикаментозную терапию и реабилитационные мероприятия.

Пациенты основной группы (n = 41) в сравнении с контрольной группой получали холина альфосцерат (Церепро) в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней внутри-

венно капельно, а затем по 400 мг 3 раза в день в течение 2 мес. Группу контроля составили 40 человек, получавших базисную патогенетическую и симптоматическую терапию (анальгетики, вертиголитики, седатики и др.).

В 50–70% случаев перенесенной травмы мозга сохраняется неврологическая патология (остаточные явления) или формируются новые неврологические синдромы (осложнения и последствия ЧМТ), что приводит к полной или частичной потере трудоспособности в 45% случаев

Оценивались основные клинические характеристики ГБ, степень эмоционально-аффективных, вестибулярных, двигательных и когнитивных нарушений в момент пребывания в стационаре и через 2 мес. после проведенного лечения. Показатели ГБ анализировались по дневникам самоконтроля ГБ, визуально-аналоговой шкале (ВАШ: 10 баллов), уровень эмоционально-аффективных нарушений по шкале HADS, вестибулярные нарушения оценивались с помощью пробы Уемуры, двигательная сфера – по 6-балльной шкале R. Braddom, M. Вейсса, когнитивные нарушения – с помощью шкалы MMSE и теста Шульте. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные половозрастные характеристики были представлены следующим образом: в основной группе средний возраст составлял $36 \pm 3,45$ года, преобладали мужчины 2,2:1. В контрольной группе средний возраст составлял $40,1 \pm 2,8$ года, также преобладали мужчины 2,1:1. Основные клинические характеристики ГБ, а также динамика уровня когнитивных, эмоциональных, вестибулярных нарушений, по данным психометрического тестирования, были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Динамика основных клинических характеристик и показателей психометрического тестирования у пациентов с легкой ЧМТ

Основные показатели ГБ	Основная группа (n = 26) до лечения	Контрольная группа (n = 24) до лечения	Основная группа (n = 26) после лечения	Контрольная группа (n = 24) после лечения
Интенсивность ГБ (баллы)	$7,6 \pm 1,8$	$7,8 \pm 2,1$	$6,8 \pm 2,0$	$7,0 \pm 2,1$
Частота ГБ (дней в нед.)	$5,2 \pm 0,8$	$4,8 \pm 1,1$	$1,2 \pm 0,8^*$	$4,1 \pm 1,1$
Длительность приступа (ч)	$2,8 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,8$	$2,0 \pm 1,1$	$2,2 \pm 1,2$
Степень эмоционально-аффективных нарушений (тест HADS):				
Тревога	$13,4 \pm 0,8$	$13,2 \pm 2,2$	$10,2 \pm 1,6$	$10,1 \pm 2,1$
Депрессия	$7,6 \pm 1,8$	$8,1 \pm 2,1$	$7,2 \pm 1,9$	$7,8 \pm 2,4$
Степень вестибулярной дисфункции (тест Уемуры)	$3,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,4^*$	$2,6 \pm 0,8$

* Статистическая значимость различий значений показателей до и после лечения: $p < 0,05$.

К основным клиническим характеристикам, оцениваемым в данном исследовании, относились: интенсивность и частота ГБ, а также длительность приступа ГБ (табл. 1, 2). Для формулировки диагноза использовались диагностические критерии МКГБ-3 бета (2014 г.). Были установлены типы посттравматической головной боли в острый период ЧМТ. К ним относились посттравматическая ГБ по типу головной боли напряжения (ГБН), посттравматическая мигрень и цервикогенная головная боль (ЦГБ). На рисунке 1 представлены соотношения этих основных типов ГБ. Так, ГБН была выявлена у 26 пациентов, клинически она проявлялась диффузной двухсторонней тупой, ноющей, сжимающей ГБ. Интенсивность ее составляла в среднем 4,8 балла при легкой ЧМТ 4,4 балла при средней и тяжелой ЧМТ. Средняя интенсивность посттравматической мигренозной цефалгии была выше и составила 7,7 балла при легкой ЧМТ и 7,1 при ЧМТ средней и тяжелой степени. Клинически в момент приступа, так же как и при мигрени без ауры или мигрени с аурой, присутствовала фотофонофобия, усиление боли при незначительной физической нагрузке. Однако до травмы мигрени у пациентов не наблюдалось. У троих пациентов была выявлена цервикогенная головная боль. Она проявлялась односторонними болями средней и высокой интенсивности, имела пульсирующий или распирающий характер с акцентом на переднюю поверхность головы с переходом на мышцы шеи, плечевого пояса. У этих пациентов была выявлена травма шейного отдела позвоночника по типу «хлыстовой». У одного больного с ЦГБ присутствовал цервикобрахиалгический синдром на стороне головной боли. После

локальной инъекции местного анестетика и глюкокортикоида (дексаметазон в дозе 8 мг) ЦГБ в значительной степени регрессировала, что явилось подтверждением диагноза. На рисунке 2 представлена структура ГБ в подостром периоде через 2 мес. К основным типам посттравматической ГБ (ГБН, мигрени и ЦГБ) добавились

Положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, можно объяснить как его ноотропным, мембраностабилизирующим действием, так и нейромедиаторной активностью в отношении фосфатидилхолина и ацетилхолина

2 пациента с лекарственно-индуцированной ГБ – абзусной головной болью (АГБ). Нами была проанализирована эффективность применения холина альфосцерата с основными типами посттравматической головной боли. Так, на фоне проводимой терапии, статистически значимо по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) уменьшилась частота ГБ в основной группе больных с легкой ЧМТ (с $5,2 \pm 0,8$ до $1,2 \pm 0,8$ балла соответственно). На фоне применения холина альфосцерата (Церепро) частота ГБ уменьшилась также у пациентов со средней и тяжелой степенью (с $3,6 \pm 0,7$ балла до $2,8 \pm 1,1$ балла). Однако эта закономерность была менее выражена. Показатели интенсивности и длительности приступов ГБ также уменьшились на фоне применения холина альфосцерата в большей степени, чем в контрольной группе.

Таблица 2. Динамика основных клинических характеристик и показателей психометрического тестирования у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени

Основные показатели ГБ	Основная группа (n = 15) до лечения	Контрольная группа (n = 16) до лечения	Основная группа (n = 15) после лечения	Контрольная группа (n = 16) после лечения
Интенсивность ГБ (баллы)	$5,4 \pm 1,9$	$5,2 \pm 1,6$	$4,9 \pm 1,8$	$4,8 \pm 1,8$
Частота ГБ (дней в нед.)	$3,6 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,7$	$2,8 \pm 1,1$	$3,0 \pm 0,8$
Длительность приступа (ч)	$1,8 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,8$	$1,6 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,6$
Степень эмоционально-аффективных нарушений (тест HADS):				
Тревога	$12,0 \pm 0,8$	$12,1 \pm 1,6$	$8,2 \pm 1,1^*$	$11,9 \pm 1,2$
Депрессия	$9,6 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,3$	$8,6 \pm 0,6$	$8,6 \pm 0,8$
Степень вестибулярной дисфункции (тест Уемуры)	$3,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,8^*$	$3,0 \pm 0,6$
Степень двигательных нарушений (шестибалльная шкала R. Braddom, M. Вейсс)	$3,1 \pm 0,6$	$2,9 \pm 1,1$	$2,8 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,3$
Степень когнитивной дисфункции (тест MMSE)	$27,4 \pm 0,3$	$26,1 \pm 0,6$	$29,4 \pm 0,3$	$27,5 \pm 0,3$
Т. Шульте	$64,6 \pm 2,5$	$56,8 \pm 4,6$	$36,9 \pm 3,0^*$	$50,6 \pm 2,2$

* Статистическая значимость различий значений показателей до и после лечения: $p < 0,05$.

Рисунок 1. Основные типы ГБ при ЧМТ в остром периоде



Рисунок 2. Основные типы ГБ при ЧМТ в подостром периоде через 2 мес.



При использовании теста HADS для оценки степени эмоционально-аффективных нарушений был выявлен достаточно высокий уровень тревоги у пациентов со всеми степенями тяжести ЧМТ. В большей степени $13,4 \pm 0,8$ балла уровень тревоги отмечался в основной группе при легкой ЧМТ (табл. 1). Данные результаты можно объяснить как внутренней реакцией пациентов на травму, преморбидными особенностями личности больных, так и биохимическими изменениями в головном мозге при ЧМТ, затрагивающими ГАМК-ергическую систему. Эффективность Церепро в лечении тревоги, вероятно, связана с его особенностями стабилизации ретикулярной формации, улучшением клеточного метаболизма пострадавших нейронов и нейрональных связей головного мозга. Так, в группе больных с ЧМТ средней и тяжелой степени показатели тревоги составляли $12,0 \pm 0,8$ балла в основной группе, а в контрольной – $12,1 \pm 1,6$ балла. После проведенного лечения показатели тревоги статистически значимо уменьшились до $8,2 \pm 1,0$ балла на фоне применения холина альфосцерата ($p < 0,050$). При оценке степени выраженности депрессивного синдрома отмечено, что более выраженные показатели депрессии отмечались в группе больных, перенесших среднюю и тяжелую ЧМТ. Так, в основной группе депрессивный синдром по шкале

Жалобы на головокружение разной степени интенсивности и длительности отмечались у 98% больных в основной и 96% больных в контрольной группе. В группах пациентов с легкой ЧМТ доминировало посттравматическое психогенное (стресс-индуцированное) головокружение. У 2 пациентов с сотрясением головного мозга было выявлено посттравматическое доброкачественное позиционное головокружение. В группе больных с ЧМТ средней и тяжелой степени диагностировалось центральное посттравматическое головокружение при ушибе головного мозга вследствие повреждения стволовых структур и мозжечка. У 4 пациентов с тяжелой ЧМТ сформировалась спустя 2 мес. после травмы стойкая посттравматическая вестибулопатия. В целом полученные данные совпадают с анализом литературы, где жалобы на головокружение занимают одно из ведущих мест по частоте встречаемости у пациентов, перенесших ЧМТ (17). В нашем исследовании степень вестибулярной дисфункции была выше при ЧМТ средней и тяжелой степени и достигала $3,6 \pm 0,2$ балла в основной и $3,5 \pm 0,3$ балла в контрольной группе. На фоне применения холина альфосцерата статистически значимо ($p < 0,05$) вестибулярные нарушения уменьшились как в группе больных с сотрясением головного мозга, так и у пациентов, пере-



Новая симфония для уставших клеток

Церебропротектор с мультифакторным механизмом действия

- Механизм действия обусловлен холином и глицерофосфатом¹
- Улучшает синаптическую передачу и нейротрансмиссию¹
- Восстанавливает когнитивные и двигательные функции^{2,3,4}

veropharm® Церепро®

Холина альфосцерат
400 мг, № 14, № 28 (капсулы)
250 мг/мл 4 мл, № 3, № 5 (ампулы)



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Церепро®. МНН: Холина альфосцерат. **Показания:** Острый и восстановительный периоды тяжелой черепно-мозговой травмы (раствор: в т.ч. при нарушении сознания и коматозном состоянии) и ишемического инсульта, восстановительный период геморрагического инсульта, психоорганический синдром на фоне дегенеративных и ишемических изменений мозга, последствия церебро-вазкулярной недостаточности (раствор), хроническая недостаточность мозгового кровообращения (капсулы); когнитивные расстройства (нарушения мыслительной функции, памяти, спутанность сознания, дезориентация, снижение мотивации, индифферентности и способности к концентрации внимания), в т.ч. при деменции и энцефалопатии; старческая псевдоманья, старческая псевдодепрессия, старческая псевдопаранойя. **Противопоказания:** Гиперчувствительность, беременность, грудное вскармливание. **С осторожностью:** Раствор: в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности препарата у детей и подростков до 18 лет. **Способ применения и дозы:** При острых состояниях: внутримышечно 1000 мг (1 ампула) в сутки или внутривенно (медленно) от 1000 мг до 3000 мг в сутки. При внутривенном введении содержимое 1 ампулы (4 мл) разводят в 50 мл физиологического раствора, скорость инфузии 60–80 капель в минуту. Лечение продолжают на протяжении 10–15 дней, затем переходят на прием капсул внутрь по 0,8 г (2 капсулы) утром и 0,4 г (1 капсула) днем в течение 6 мес. При хронических состояниях: внутрь по 0,4 г (1 капсула) 3 раза в сутки, предпочтительно до еды. Продолжительность лечения составляет 3–6 месяцев. **Побочные действия:** Аллергические реакции, тошнота (вследствие дофаминергической активации). **Передозировка:** Симптом: диспепсические расстройства. Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не выявлено. **Особые указания:** При возникновении тошноты после приема препарата следует уменьшить дозу. Церепро® не оказывает влияния на быстроту психомоторных реакций. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению от 3.12.2006 (капсулы) и от 25.01.2012 (раствор)

1. Инструкция по препарату Церепро® от 3.12.2006 (капсулы) и от 25.01.2012 (раствор). 2. Стаховская Л.В., Румянцев С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чедраева Ж.Ю., Новикова Л.В., Попов Д.В. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование по определению эффективности и безопасности применения препарата Церепро® (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл) у больных с ишемическим каротидным инсультом в остром периоде. Фармацевт. 2011;9:60–66. 3. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;3:24–32. 4. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. и др. Опыт применения препарата Церепро® при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;10:34–40

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, PV № ЛС-000475 от 31.05.2010 (капсулы) PV № ЛС-000476 от 02.06.2010 (ампулы). Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы. VERCER150303b от 13.05.2016

несших ЧМТ средней и тяжелой степени по сравнению с контрольной группой (табл. 1, 2).

Двигательные нарушения у больных с ЧМТ средней и тяжелой степени составили $3,1 \pm 0,6$ и $2,9$ балла в контрольной группе. У большинства пациентов преобладали пирамидная недостаточность и легкий парез. Однако у 5 пациентов отмечался выраженный парез, у одного пациента определялась гемиплегия. Применение холина альфосцерата (Церебро) в комплексном медикаментозном лечении, а также реабилитационные мероприятия в ранний период ЧМТ и подострый период улучшили показатели двигательных нарушений в обеих группах больных. В целом степень их восстановления была несколько выше у пациентов, применявших холина альфосцерат ($2,8 \pm 0,8$ балла в основной группе).

Использование холина альфосцерата в комплексной терапии больных, перенесших ЧМТ различной степени тяжести, позволяет достичь заметного улучшения в когнитивной и психоэмоциональной сферах, что выражается в повышении продуктивности, концентрации и устойчивости внимания, уменьшении уровня тревоги

Клинически когнитивные изменения в исследуемых группах больных с ЧМТ проявлялись жалобами на снижение памяти на текущие события, сложностями усвоения новой информации, повышенной забывчивостью на работе и в быту, трудностями сосредоточения внимания. У 63% пациентов в остром периоде ЧМТ отмечалась посттравматическая амнезия. Длительность периода ретроградной амнезии колебалась от десятков минут при легкой ЧМТ до несколько суток при ЧМТ тяжелой степени. Период посттравматической антероградной амнезии был несколько более продолжителен, особенно при тяжелой ЧМТ. У 8 пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени отмечались очаговые повреждения доминантного левого полушария. В острый и подострый период травмы у них отмечались выраженные нарушения вербальной памяти, речевые расстройства, симптомы лобной дисфункции.

На фоне приема Церебро в основной группе статистически значимо ($p < 0,05$) улучшилось выполнение теста Шульте на устойчивость внимания и динамику работоспособности. В то же время в контрольной группе на фоне проводимого лечения результаты изменились незначительно, сохранялись истощаемость внимания, снижение концентрации внимания. Так, при подсчете цифр в каждой из пяти предлагаемых таблиц в контрольной группе отмечались и после лечения значительные колебания времени, необходимого для выполнения теста, с четкой тенденцией к его увеличению к концу заполнения таблиц. Такая же динамика отмечалась при выполнении теста MMSE, где в основной группе пациентов после лечения показатели шкалы приблизились к норме, а в контрольной группе изменились незначительно. Положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, можно объяснить как его ноотропным, мембраностабилизирующим действием, так и нейромедиаторной активностью в отношении фосфатидилхолина и ацетилхолина.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что использование холина альфосцерата в комплексной терапии больных, перенесших ЧМТ различной степени тяжести, позволяет достичь заметного улучшения в когнитивной и психоэмоциональной сферах, выражающегося в повышении продуктивности, концентрации и устойчивости внимания, уменьшении уровня тревоги. Показана эффективность холина альфосцерата (Церебро) в лечении центрального и периферического головокружения у больных с ЧМТ легкой, средней и тяжелой степени, достоверное уменьшение частоты приступов ГБ. За время лечения препаратом Церебро ни у одного пациента на фоне приема препарата в комбинации с другими лекарственными средствами не было отмечено значимых нежелательных побочных эффектов. Также не было зарегистрировано изменений в показателях артериального давления и частоты сердечных сокращений. По окончании терапии 78% пациентов в основной группе отметили значимое улучшение в своем состоянии. Пять больных оценили результаты лечения как удовлетворительные и двое – без существенной динамики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. Т.1: Антидор, 1998; 230-68.
2. Bogoczuk P. Mild head trauma. *Emerg Med Clin N Am*, 1997; 15: 563-79.
3. Murray G.D. The European Brain injury Consortium survey of Head injuries/Acta neurosurg (Wine) 1999;141:563.
4. Лихтерман Л.Б. Современные подходы к диагностике и лечению черепно-мозговой травмы и ее последствий. *Вопр. Нейрохирургии*, 1996, 1, 35-7.
5. Коновалов А.Н. Нейротравматология: Справочник. А.Н. Коновалов, Л.Б.Лихтерман, А.А. Потапов.М.: Вазар-Ферро, 1999, 307.
6. Nepomnyaschy V.P. Epidemiology of TBI in Russia. 6th EMN congress. Moscow, 2001, 59-68.
7. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. 1998. 1-3.
8. Гайдар Б.В. Возможности современной нейрохирургии при лечении болевых повреждений. Материалы III Съезда нейрохирургов России. СПб., 2002, 15.
9. Culotta V.P. Clinicopathological heterogeneity in the classification of mild head injury. *Neurosurg*. 1996. 38:245-50.
10. Лебедев Э.Д. Эпидемиология острых травм черепа и головного мозга в Ленинграде и Ленинградской области. *Вопр. нейрохир.* 1995. 7-33.
11. Зотов Ю.В. Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов размножения головного мозга. Л., 1984, 198.
12. Частная неврология. Под ред. М.М. Одинака. СПб., 2002; 15-63.
13. Менделевич В.Г., Сурженко И.Л., Дудин Д.Н. и др. Холина альфосцерат в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией и посттравматической энцефалопатией. *РМЖ, неврология*, 2009, 17:3.
14. Воропай Н.Г., Доронина О.Б., Доронин Б.М. Опыт применения холина альфосцерата при сотрясении головного мозга. *РМЖ, неврология*, 2011, 11:4-6.
15. Белова А.Н. Нейрореабилитация. 2000; 48-60.
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Лошкина А.Б. и др. Деменции. Рук-во для врачей. 2011 М.: МЕДпресс-информ. 2011; 6-50.
17. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Головокружение в неврологии. М., 2014. 208.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ РЕАКТОГЕННОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ГРИППОЗНЫХ ИНАКТИВИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Проведено двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование по оценке реактогенности и иммуногенности противогриппозных инактивированных вакцин: полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак и сплит-вакцины Ваксигрип. В исследовании приняло участие 300 здоровых добровольцев в возрасте 18–55 лет. Работа выполнена в эпидемический сезон 2014–2015 гг. С целью оценки безопасности проведено клиническое наблюдение за привитыми и регистрация поствакцинальных реакций в течение 5 дней, а также учет всех нежелательных явлений в течение 58–62 дней после иммунизации. С целью оценки эффективности проводилось серологическое исследование крови до, на 8-й и 28-й день после вакцинации для определения специфических антител к вирусу гриппа с помощью реакции торможения гемагглютинации по общепринятой методике. Было показано, что исследуемые вакцины имеют близкий профиль безопасности и схожую иммунологическую эффективность.

Ключевые слова:

*гриппозные инактивированные вакцины
реактогенность, иммуногенность, исследование*

Грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. Вирус циркулирует во всем мире, риск заболеть имеет каждый человек из любой возрастной группы. Грипп вызывает ежегодные сезонные эпидемии и может приводить к тяжелым заболеваниям и смертельным исходам, особенно в группах населения повышенного риска. Вакцинация – самый эффективный путь профилактики инфекции. Вирусы гриппа постоянно меняются, и ВОЗ дважды в год обновляет свои рекомендации в отношении состава вакцин, включающих актуальные из циркулирующих типов вируса (два подтипа А и один подтип В вирусов гриппа). Безопасные и эффективные вакцины против гриппа используются в мире уже более 60 лет [1]. В России с 2009 г. для массовой профилактики гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок применяется тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс [2]. Существующие производственные технологии позволяют получать высокоочищенные препараты без консервантов и антибиотиков. Отличительной особенностью этих вакцин от зарубежных вакцинных препаратов является сниженное втрое содержание вирусных антигенов за счет включения в состав вакцин иммуномодулятора Полиоксидоний [3].

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью сравнительной оценки реактогенности и иммуногенности противогриппозных инактивированных вакцин, наиболее широко используемых в России, – полимер-субъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак и сплит Ваксигрип – у здоровых лиц 18-55 лет в эпидемический сезон 2014–2015 гг. было проведено двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование в трех параллельных группах. Данное исследование было проведено после получения одобрения Локальных этических комитетов (ЛЭК) исследовательских центров. Всего в исследовании приняло участие 300 здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения/невключения: группа 1 – 100 человек, привитых вакциной Гриппол® плюс, группа 2 – 100 человек, привитых вакциной Инфлювак, группа 3 – 100 человек, привитых вакциной Ваксигрип. Добровольцы были включены в исследование после получения подписанной формы информированного согласия. Средний возраст пациентов составил $27,9 \pm 10,7$ года. Доля мужчин варьировала в группах от 35,0% (группа 2 – Инфлювак) до 41,0% (группа 1 – Гриппол плюс). Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов отмечались хронический гастрит – 15 (5,0%), хронический тонзиллит – 12 (4,0%) и бронхиальная астма – 6 (2,0%). Статистически значимых различий по распространенности тех или иных заболеваний между группами не выявлено ($p > 0,05$). У 38 пациентов (12,7%) отмечено развитие аллергических реакций в анамнезе.

В качестве исследуемого препарата применялась вакцина Гриппол плюс, содержащая по 5 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В и 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в дозе 0,5 мл производства ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия. Препаратами сравнения были: вакцина Инфлювак, содержащая по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В в дозе 0,5 мл производства «Эбботт Биолоджиалс Б.В.», Нидерланды. Вакцина Ваксигрип, содержащая по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2, В в дозе 0,5 мл производства «Санofi Пастер С.А.», Франция. Вакцины вводились однократно, внутримышечно в верхнюю треть плеча в объеме 0,5 мл.

Вирусы гриппа постоянно меняются, и ВОЗ дважды в год обновляет свои рекомендации в отношении состава вакцин, включающих актуальные из циркулирующих типов вируса (два подтипа А и один подтип В вируса гриппа)

Течение поствакцинального периода в течение первых пяти дней оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным течением понимали присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации. Гладким считали отсутствие сопутствующих заболеваний. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 5 дней, разделяли по общепринятым критериям как: слабые – появление субфебрильной температуры до 37,5 °С при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы – подъем температуры от 37,6 до 38,5 °С, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита и др.); сильные – лихорадка выше 38,6 °С, выраженные проявления интоксикации. При отсутствии температуры, симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции расценивали как: слабые, если отек (инфильтрат) не превышает 25 мм в диаметре или гиперемия без инфильтрата диаметром до 50,0 мм в месте введения вакцины; средние – при гиперемии диаметром более 50,0 мм или инфильтрат диаметром 26,0–50,0 мм; сильные – инфильтрат более 50,0 мм в диаметре (Методические указания МУ 3.3.2.1758-03). В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям. С целью оценки безопасности наблюдение за привитыми и регистрация всех нежелательных явлений осуществлялась в течение всего периода исследования. Сбор инфекционной заболеваемости осуществлялся в течение 58–62 дней путем заполнения опросников/дневников и по телефону.

С целью оценки эффективности проводилось серологическое исследование крови до, на 8-й и 28-й день после вакцинации (иммунологическая эффективность). Для определения наличия специфических антител к вирусу гриппа (антигемагглютинирующих антител) при-

менялась реакция торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике. Исследование титров антител проводилось в специализированной лаборатории с помощью стандартных тест-систем с использованием метода шифрования сывороток.

Результаты исследований статистически обработаны с помощью методов вариационной статистики. Статистическая обработка данных выполнена в программе Stata14.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Анализ не выявил статистически значимых отличий по динамике уровня антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 ($p > 0,05$). Однако по уровню антител к штамму В были обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Так, при близких исходных уровнях антител к штамму В ($p = 0,316$) в группе 3 (Ваксигрип) наблюдался более резкий подъем уровня титров антител к моменту Визита 8 (День 8), который затем сопровождался небольшим спадом к Визиту 9 (День 28). Тогда как в двух других группах подъем осуществлялся более плавно, но достигнутый уровень титра антител сохранялся до Визита 9 (День 28). Данные по динамике показателей среднего геометрического титра антител (СГТА) проанализированы с помощью построения обобщенной линейной модели (GLM) и представлены графически на рисунках 1–3.

Рисунок 1. Динамика уровня антител к А/Н1N1 на различных Визитах (p для фактора вакцины = 0,788, для парного взаимодействия «вакцина-время» $p = 0,751$)

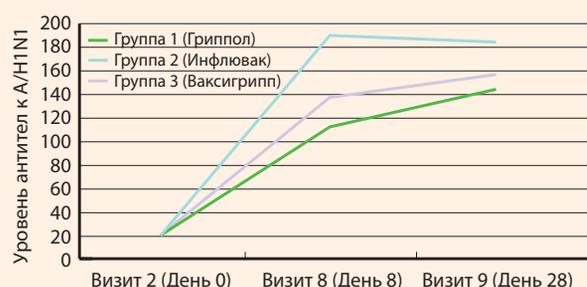


Рисунок 2. Динамика уровня антител к А/Н3N2 на различных Визитах (p для фактора вакцины = 0,579, для парного взаимодействия «вакцина-время» $p = 0,856$)

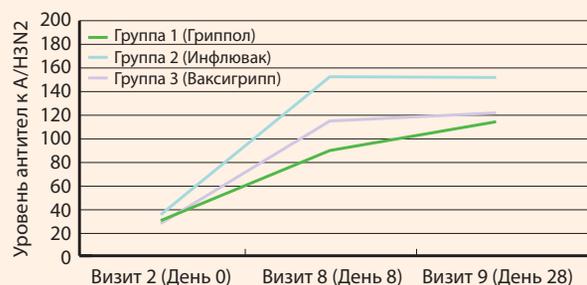
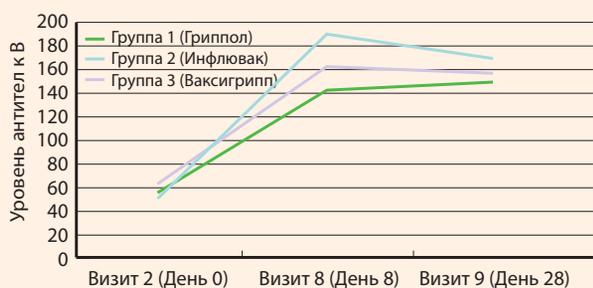


Рисунок 3. Динамика уровня антител к В на различных Визитах (p для фактора вакцины = 0,390, для парного взаимодействия «вакцина-время» $p = 0,028$)



По результатам проведенного исследования были установлены следующие показатели фактора сероконверсии (приведены геометрические средние) для штаммов А/Н1N1, А/Н3N2 и В соответственно: на Визите 8 (День 8): группа 1 (Гриппол плюс): 5,76; 2,96; 2,57; группа 2 (Инфлювак): 6,63; 4,17; 2,57; группа 3 (Ваксигрип): 8,22; 4,29; 3,63. На Визите 9 (День 28): группа 1 (Гриппол плюс): 7,20; 3,78; 2,70; группа 2 (Инфлювак): 7,57; 4,59; 2,50; группа 3 (Ваксигрип): 8,06; 4,32; 3,27.

Дополнительно был проведен анализ данных по уровню сероконверсии (доля пациентов, у которых соответствующий титр антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем), а также уровню серопротекции (доле пациентов с титром антител $\geq 1:40$). По уровню серопротекции и сероконверсии к штамму А/Н1N1 между группами не было обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Уровень серопротекции для серопозитивных/серонегативных/всех пациентов составил на Визите 8 (День 8): Гриппол плюс (95,2% / 82,5% / 87,9%), Инфлювак (100,0% / 89,3% / 94,0%) и Ваксигрип (97,8% / 90,7% / 95,0%). На Визите 9 (День 28) соответственно: Гриппол плюс (97,6% / 93,0% / 95,0%), Инфлювак (100,0% / 91,1% / 95,0%) и Ваксигрип (100,0% / 92,6% / 96,0%). Уровень сероконверсии для серонегативных/всех пациентов составил на Визите 8 (День 8): Гриппол плюс (86,0% / 60,6%), Инфлювак (87,5% / 60,0%) и Ваксигрип (92,6% / 66,0%). На Визите 9 (День 28) соответственно: Гриппол плюс (94,7% / 67,7%), Инфлювак (94,6% / 69,0%) и Ваксигрип (94,4% / 68,0%).

Анализ не выявил статистически значимых отличий по динамике уровня антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 ($p > 0,05$). Однако по уровню антител к штамму В были обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,05$)

Анализ выявил наличие статистически значимых различий ($p = 0,014$) между группами по уровню сероконверсии к штамму А/Н3N2 среди серонегативных пациентов на Визите 9 (День 28). Так, уровень сероконверсии в группе 1 (Гриппол плюс) составил 67,4%, в группе 2

(Инфлювак) – 35/45 (77,8%), а в группе 3 (Ваксигрип) – 37/40 (92,5%). При этом по всем пациентам статистически значимой разницы не выявлено: Гриппол плюс (42,4%), Инфлювак (55,0%), Ваксигрип (54,0%).

Не было выявлено также статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$) по уровню серопротекции на Визитах 8 и 9. Процент пациентов с защитным уровнем антител к штамму А/Н3N2 составил (серопозитивные/серонегативные/все): на Визите 8 (День 8): группа 1 (Гриппол плюс): 96,2% / 76,1% / 86,9%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 80,0% / 91,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 82,5% / 93,0%. На Визите 9 (День 28): группа 1 (Гриппол плюс): 98,1% / 82,6% / 90,9%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 77,8% / 90,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 90,0% / 96,0%.

Исследование показало, что все три вакцины в полной мере соответствовали требованиям СРМР, предъявляемым к иммуногенной активности вакцин против гриппа человека

Уровень сероконверсии среди серонегативных лиц на Визите 8 (День 8) и 9 (День 28) не выявил статистически значимых различий между группами для штамма В ($p = 0,698$ и $0,205$ соответственно). Доля пациентов с сероконверсией составила (Визит 8 / Визит 9): Гриппол плюс (85,7% / 71,4%), Инфлювак (70,0% / 90,0%), Ваксигрип (81,3% / 93,8%). Для всех пациентов, соответствующие показатели составили для Визитов 8 и 9: Гриппол плюс (33,3% / 38,4%), Инфлювак (38,0% / 32,0%), Ваксигрип (53,0% / 54,0%).

По уровню серопротекции к штамму В между вакцинами не было выявлено статистически значимых различий. Процент пациентов с защитным уровнем антител к штамму В составил (серопозитивные/серонегативные/все): на Визите 8 (День 8): группа 1 (Гриппол плюс): 100,0% / 92,9% / 99,0%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 90,0% / 99,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 93,8% / 99,0%. На Визите 9 (День 28): группа 1 (Гриппол плюс): 100,0% / 92,9% / 99,0%; группа 2 (Инфлювак): 100,0% / 100,0% / 100,0%; группа 3 (Ваксигрип): 100,0% / 100,0% / 100,0%.

Таким образом, исследование показало, что все три вакцины в полной мере соответствовали требованиям СРМР, предъявляемым к иммуногенной активности вакцин против гриппа человека. Показатели сероконверсии и серопротекции в группах представлены в таблице 1.

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

В данном исследовании было зарегистрировано всего 562 нежелательных явления (НЯ): 182 НЯ (32,4%) – в группе 1 (Гриппол плюс), 188 НЯ (33,5%) – в группе 2 (Инфлювак) и 192 НЯ (34,2%) – в группе 3 (Ваксигрип). Наиболее частыми из них были боли в месте инъекции (Гриппол плюс – 26,0%; Инфлювак – 32,0%; Ваксигрип – 40,0%) и покраснение (Гриппол плюс – 17,0%; Инфлювак –

20,0%; Ваксигрип – 14,0%). Длительность 75% НЯ не превышала двух суток. Максимальная длительность (18 дней) отмечалась у такого НЯ, как ОРВИ в группе 2 (Инфлювак). 467 НЯ (83,1%) были отмечены врачом-исследователем как имеющие вероятную связь с вакцинацией и 47 (8,4%) – как возможную.

Большая часть зарегистрированных НЯ являлись проявлением реактогенности исследуемых вакцин. Среди пациентов отмечались отдельные случаи появления тошноты, рвоты, нарушения сна, появления инфильтрата и др. Однако все эти проявления длились не более 3–5 суток и статистически значимо не различались по частоте появления между тремя исследуемыми группами. Среди НЯ, не относящихся к данным по собранным реакциям реактогенности, стоит выделить сонливость (Гриппол плюс – 2,0%; Инфлювак – 0,0%; Ваксигрип – 0,0%) и обострение герпетической инфекции (*herpes simplex*): (Гриппол плюс – 0,0%; Инфлювак – 2,0%; Ваксигрип – 1,0%). Состояние сонливости длилось у пациентов не более 2 суток, обострение герпеса проявлялось от 3 до 6 суток. У двух пациентов, которым не проводился анализ общих реакций, выявлена интеркуррентная заболеваемость (*Herpes labialis*) на 1–5-й день после вакцинации Инфлюваком.

Проведенный анализ реактогенности показал наличие статистически значимых различий между группами по следующим показателям: боль в месте инъекции: наибольшая частота и длительность отмечалась в группе 3 – Ваксигрип ($p < 0,0001$); припухлость: наибольшая частота и длительность отмечалась в группе 3 – Ваксигрип ($p < 0,05$); зуд: наибольшая частота и длительность отме-

чалась в группе 3 – Ваксигрип ($p < 0,05$). Таким образом, можно сделать заключение о более частой встречаемости локальных реакций в месте инъекции после вакцины Ваксигрип по сравнению с двумя другими вакцинами (Гриппол плюс и Инфлювак).

Подавляющее большинство проявлений реактогенности длилось не более 3 суток и имело выраженную тенденцию к снижению, начиная от момента введения (Визит 2) и до 5-го дня наблюдения (Визит 5). Гиперемии и других местных реакций средней и тяжелой формы выраженности в исследовании не было отмечено.

Сравнительный анализ частоты развития различных НЯ суммарно во всем Визитах за период наблюдения 58–62 дней представлен в *таблице 2*. Ни по одному из НЯ между группами не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Можно сделать заключение о более частой встречаемости локальных реакций в месте инъекции после вакцины Ваксигрип по сравнению с двумя другими вакцинами (Гриппол плюс и Инфлювак)

В данном исследовании было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление (СНЯ). Пациент №305 в период с 22.10.2014 по 01.11.2014 находился на стационарном лечении для проведения операции по поводу нагноившейся кисты копчика. Данное СНЯ являлось следствием полученной ранее травмы и не было связано с приемом исследуемого препарата.

Также была проведена оценка изменения жизненно важных показателей на Визитах 8 (День 8) и 9 (День 28) по сравнению с Визитом 2 (День 0) для каждой группы отдельно. Во всех группах отмечалось статистически значимое снижение артериального давления (как систолического, так и диастолического). Однако снижение не превышало 5 мм рт. ст., что не является клинически значимым. В группах 1 (Гриппол плюс) и 3 (Ваксигрип) также отмечалось статистически значимое снижение ЧСС ($p < 0,05$), которое также не было признано клинически значимым (не превышало 5 уд/мин).

Анализ данных по заболеваемости инфекционными заболеваниями к моменту Визита 10 (День 58–62) показал, что доля заболевших пациентов составила 14,0% в группе 2 (Инфлювак), 11,0% – в группе 3 (Ваксигрип) и 9,0% в группе 1 (Гриппол плюс). Статистически значимых различий между группами по времени до возникновения первого инфекционного заболевания не выявлено ($p = 0,522$).

Таблица 1. Сравнение эффективности исследуемых вакцин на Визите 9 (День 28) относительно требований СРМР

Параметр эффективности вакцины	Рекомендация в соответствии с СРМР*	Результаты исследования		
		Группа 1 (Гриппол плюс)	Группа 2 (Инфлювак)	Группа 3 (Ваксигрип)
Штамм А/Н1N1				
Фактор сероконверсии	Более 2,5	7,20	7,57	8,06
Уровень сероконверсии	Более 40%	67,7%	69,0%	68,0%
Уровень серопротекции	Более 70%	95,0%	95,0%	96,0%
Штамм А/Н3N2				
Фактор сероконверсии	Более 2,5	3,78	4,59	4,32
Уровень сероконверсии	Более 40%	42,4%	55,0%	54,0%
Уровень серопротекции	Более 70%	90,9%	90,0%	96,0%
Штамм В				
Фактор сероконверсии	Более 2,5	2,70	2,50	3,27
Уровень сероконверсии	Более 40%	38,4%	32,0%	54,0%
Уровень серопротекции	Более 70%	99,0%	100,0%	100,0%

Примечание. По крайней мере, один показатель должен отвечать указанным требованиям.

Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений после применения различных вакцин в процентах от общего числа НЯ

Название НЯ	После применения вакцины Гриппол плюс	После применения вакцины Инфлювак	После применения вакцины Ваксигрип	Р
боль в месте инъекции	26/100 (26,0%)	31/100 (31,0%)	40/100 (40,0%)	0,100
покраснение в месте инъекции	17/100 (17,0%)	20/100 (20,0%)	14/100 (14,0%)	0,528
гиперемия	14/100 (100,0%)	16/100 (16,0%)	17/100 (17,0%)	0,838
недомогание	15/100 (15,0%)	16/100 (16,0%)	13/100 (13,0%)	0,830
гриппоподобное простудное заболевание	14/100 (14,0%)	14/100 (14,0%)	15/100 (15,0%)	0,973
припухлость в месте инъекции	13/100 (13,0%)	16/100 (16,0%)	19/100 (19,0%)	0,512
головная боль	10/100 (10,0%)	11/100 (11,0%)	10/100 (10,0%)	0,965
инфильтрат	8/100 (8,0%)	10/100 (10,0%)	5/100 (5,0%)	0,409
кашель	8/100 (8,0%)	7/100 (6,0%)	6/100 (6,0%)	0,858
зуд	7/100 (7,0%)	10/100 (10,0%)	13/100 (13,0%)	0,368
насморк	6/100 (6,0%)	3/100 (3,0%)	3/100 (3,0%)	0,609
повышенное потоотделение	6/100 (6,0%)	1/100 (1,0%)	1/100 (1,0%)	0,055
миалгия/артралгия	5/100 (5,0%)	6/100 (6,0%)	5/100 (5,0%)	0,936
нарушение аппетита	5/100 (5,0%)	2/100 (2,0%)	0/100 (0,0%)	0,074
нарушение сна	5/100 (5,0%)	4/100 (4,0%)	4/100 (4,0%)	1,000
субфебрилитет	4/100 (4,0%)	3/100 (3,0%)	2/100 (2,0%)	0,912
тошнота	4/100 (4,0%)	2/100 (2,0%)	4/100 (4,0%)	0,780
боли в животе	4/100 (4,0%)	3/100 (3,0%)	6/100 (6,0%)	0,684
повышение температуры	3/100 (3,0%)	3/100 (3,0%)	3/100 (3,0%)	1,000
сонливость	2/100 (2,0%)	0/100 (0,0%)	0/100 (0,0%)	0,331
герпес	0/100 (0,0%)	2/100 (2,0%)	1/100 (1,0%)	0,776
увеличение лимфоузлов	1/100 (1,0%)	1/100 (1,0%)	3/100 (3,0%)	0,625

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что все три исследуемые вакцины продемонстрировали схожую эффективность для профилактики гриппа у здоровых лиц 18–55 лет при вакцинации против штаммов А/Н1N1 и А/Н3N2, а также схожую эффективность по штамму В к 28-му дню, имели также близкий профиль безопасности. Однако частота некоторых показателей реактогенности (боль в месте инъекции, припухлость, зуд) в группе 1 (Гриппол плюс) и группе 2 (Инфлювак) была достоверно ниже по сравнению с группой 3 (Ваксигрип) при анализе динамики развития местных реакции, особенно в первые 3 дня после вакцинации ($p < 0,05$). Все исследуемые вакцины соответствовали требованиям СРМР, предъявляемым к иммуногенной активности вакцин против гриппа человека.



ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Информационный бюллетень №211. Март 2014 г. [Электронный ресурс] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>
- Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. 2011. Изд. ГЭОТАР-Медиа, 608 с.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин. Гриппол® плюс современная защита от гриппа. РМЖ, 2008, 16(23). [Электронный ресурс] <http://www.petrovax.ru/upload/iblock/d75/d7501ec70a966f676be04459f79c3f22.pdf>.
- Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А., Кузнецова Е.В., Лонская Н.И., Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Соминина А.А., Зайцева Ю.А., Чирун Н.В., Абрамова М.А. Результаты анализа иммуногенности новой вакцины «Гриппол® плюс». *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2009, 44(1): 40–45.
- Харит С.М., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Сабадаш Н.В., Горбунов М.А., Ельшина Г.А. Оценка реактогенности и безопасности вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной «Гриппол® плюс». Материалы научно-практической конференции «Вакцинология 2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». Москва. 2008, 11–12 ноября.
- Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Костинов М.П. Эффективность и безопасность вакцины Гриппол® плюс у разных контингентов. *Consilium Medicum, Прил. «Педиатрия»*, 2010, 3: 30–33.

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) являются одной из наиболее частых форм лекарственных пневмопатий. ЛИИПЛ составляют около 3% в структуре всей интерстициальной патологии легких, и это требует такого же диагностического подхода, как и при интерстициальных заболеваниях легких другого генеза или идиопатических интерстициальных пневмониях. Лекарственные средства (ЛС) индуцируют различные варианты поражения паренхимы легких, нередко сочетая в себе несколько патогистологических паттернов. ЛИИПЛ чаще протекают изолированно, однако пневмопатии могут быть и частью системных патологических процессов, индуцированных ЛС. Характерных клинических, гистологических и радиологических особенностей для абсолютного большинства ЛИИПЛ не существует, что обуславливает гиподиагностику лекарственных пневмопатий. Основным диагностическим критерием ЛИИПЛ является хронологическая зависимость между приемом ЛС и возникновением клинических проявлений. Диагностические трудности нередко обусловлены поздней клинико-рентгенологической манифестацией (длительный период времени от начала приема ЛС или после его отмены) либо отсутствием улучшения состояния после прекращения приема потенциально «виновного» ЛС. Однако своевременная диагностика ЛИИПЛ представляется чрезвычайно важной, поскольку во многих случаях отмена препарата способствует купированию и разрешению патологического процесса.

Ключевые слова:

лекарственно-индуцированные поражения легких
интерстициальные заболевания легких
пневмотоксичность

Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛИПЛ) являются одной из актуальных проблем не только пульмонологии, но и ряда других врачебных специальностей. В настоящее время перечень лекарственных средств (ЛС), способных вызвать ЛИПЛ, чрезвычайно широк и включает около 700 препаратов [1]. Легкие являются одной из наиболее частых мишеней лекарственных поражений, уступая по частоте лишь коже и пищеварительной системе [2]. Важно отметить, что понятие лекарственно-индуцированных поражений исключает патологические процессы, связанные с передозировкой ЛС или их неправильным применением [3].

ЛИПЛ могут сопровождаться повреждениями различных структур дыхательного аппарата: воздухопроводящих путей, легочной паренхимы, средостения, плевры, легочных сосудов, а также нейромышечной системы, однако наиболее частой формой лекарственных пневмопатий является лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) [4].

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛИИПЛ

Лекарственные препараты как этиологические факторы интерстициальных поражений легких имеют большое значение по двум главным причинам: 1) в клиниче-

ской практике ЛС обуславливают существенную долю интерстициальных легочных процессов, 2) раннее прекращение приема причинно-значимого («виновного») фармакологического препарата, как правило, способствует обратному развитию процесса, вплоть до полного разрешения. С одной стороны, интерстициальный легочный процесс является наиболее частым проявлением ЛИПЛ, достигая 70% от всех форм лекарственной пневмопатии [5]. С другой стороны, на долю ЛИИПЛ приходится около 3% в структуре всей интерстициальной патологии легких, и это требует такого же диагностического подхода, как и при интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) другого генеза или идиопатических интерстициальных пневмониях [2, 4]. Важно отметить, что в 8–10% случаев ЛС являются причиной острого повреждения легких [1, 2].

Под влиянием ЛС формируются разные варианты поражения легочного интерстиция: обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, организирующаяся пневмония, эозинофильная пневмония [2, 6, 7]. Основные ЛС, индуцирующие различные варианты интерстициального поражения легких, представлены в *таблице 1*.

ЛИИПЛ может протекать по типу острых, подострых или хронических патологических процессов. У пациентов с острыми интерстициальными формами ЛИПЛ развивается острая дыхательная недостаточность, поэтому важно выявить и прекратить прием «виновного» препарата как можно раньше. Для большинства случаев ЛИИПЛ характерно подострое или хроническое течение, сопровождающееся субфебрилитетом, непродук-

тивным кашлем, умеренной одышкой, нерезко выраженной гипоксемией, неоднородной легочной инфильтрацией [2, 4].

Как правило, интерстициальный процесс при ЛИПЛ соответствует нескольким патогистологическим паттернам, включая интерстициальные пневмонии, поражения альвеол и легочный васкулит, сопровождающиеся инфильтратами, которые сложно дифференцировать методами имидж-диагностики, а также цитологическим и гистологическим исследованиями [1, 2, 4, 8].

МЕХАНИЗМЫ ЛИПЛ

Механизмы ЛИПЛ до настоящего времени недостаточно изучены, поэтому различные виды лекарственных интерстициальных пневмопатий далеко не всегда возможно классифицировать на основании представлений о патогенезе. Для большинства ЛС, обуславливающих легочные поражения, не имеют значения доза и продолжительность их применения. Лишь для некоторых препаратов (амиодарон, блеомицин) отмечен дозозависимый эффект, когда низкие дозы рассматриваются как относительно безопасные. Среди других факторов риска ЛИПЛ обсуждаются предшествующие реакции дыхательной системы на прием ЛС и некоторые заболевания, по поводу которых назначается препарат. Вместе с тем, несмотря на перечисленные и ряд других факторов риска, касающихся особенностей активации, метаболизма и фармакокинетики ЛС, индивидуальный прогноз ЛИПЛ в большинстве случаев остается непредсказуемым, что затрудняет профилактику и раннюю диагностику интерстициальной пневмопатии.

Выделяют две основные группы механизмов ЛИПЛ: первая из них связана с прямой токсичностью, которая может быть как дозозависимой, так и не определяться

дозой препарата, и вторая – иммуноопосредованная [8]. Цитотоксическое повреждение легких, вероятнее всего, является результатом непосредственного повреждения пневмоцитов или эндотелия альвеолярных капилляров с последующим высвобождением цитокинов и рекрутированием клеток воспаления. К препаратам с прямой пневмотоксичностью относятся цитостатики, нитрофураны, амиодарон, сульфасалазин, трициклические антидепрессанты и др. [9, 10]. Согласно второму механизму – иммуноопосредованному – ЛС могут явиться причиной развития любой из четырех классических иммунологических реакций гиперчувствительности [8]. Некоторые препараты, например амиодарон, могут индуцировать интерстициальное поражение легких с участием обеих групп патогенетических механизмов. В целом же механизмы ЛИПЛ, по имеющимся в настоящее время данным, зависят от химической структуры молекулы (антигенные детерминанты ЛС), генетических факторов, включая полиморфизм генов, кодирующих метаболизм ЛС, экологических факторов (стресс, инфекции), а также особенностей назначения препарата (доза, продолжительность, частота и путь введения) [11]. Считается, что иммуноопосредованная гиперчувствительность, при которой преобладают III и IV типы реакций по классификации Gell и Coombs [8], встречается у больных с ЛИПЛ реже, чем прямая пневмотоксичность.

Высокая восприимчивость легочного интерстиция к лекарственному воздействию определяется его морфофизиологическими особенностями и высоким уровнем метаболизма, в процессе которого происходит активное образование и высвобождение свободных радикалов. Среди механизмов лекарственного повреждения легких важное значение придается оксидативному стрессу, непосредственному токсическому действию ЛС на альвеоло-капиллярный барьер, отложению липидных соединений в клетках – фосфолипидозу, образованию легочных антител и иммунных комплексов [2, 4, 8, 11].

ЛИПЛ чаще протекают изолированно, однако лекарственные пневмопатии могут быть и частью системных патологических процессов, индуцированных ЛС. Среди последних выделяется несколько вариантов [7, 12]: 1) волчаночный синдром, встречающийся, например, при приеме гидралазина, бета-блокаторов, НПВП, статинов; 2) синдром гиперчувствительности с вовлечением сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, головного мозга, лимфатических узлов, костного мозга, встречающийся при использовании противосудорожных препаратов, аспирина, бета-лактамовых антибиотиков, азитромицина и др.; 3) альвеолярно-геморрагический синдром с почечной недостаточностью, развивающийся у пациентов, принимающих пеницилламин, канабис, кокаин; 4) полиангиит с вовлечением легочных капилляров и образованием нейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) при применении анти tireоидных препаратов, адалимумаба, ритуксимаба, инфликсимаба, статинов, аллопуринола и др.; 5) синдром Churg-Strauss при использовании аспирина, макролидов, пенициллинов, инфликсимаба, вакцины против гепатита В.

Таблица 1. Основные формы лекарственных интерстициальных пневмопатий [4]

Вариант интерстициального поражения легких	Лекарственный препарат
Интерстициальная пневмония	Адалимуаб, амфотерицин, амиодарон, азатиоприн, блеомицин, бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид, этанерцепт, препараты золота, интерферон альфа, интерферон бета, инфликсимаб, мелфалан, метадон, метотрексат, нитрофурантоин, паклитаксел, пеницилламин, фенитоин, ритуксимаб, сиролимус, статины, сульфасалазин
Гиперчувствительный пневмонит	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, бета-блокаторы, бусульфан, флуоксетин, нитрофурантоин, прокарбазин
Организирующаяся пневмония	Амиодарон, амфотерицин, блеомицин, карбамазепин, кокаин, циклофосфамид, интерферон альфа, интерферон бета, метотрексат, пеницилламин, фенитоин, сульфасалазин, тетрациклины
Гранулематозный пневмонит	Кокаин, кромолин натрия, флуоксетин, метотрексат, нитрофурантоин, прокарбазин

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИИПЛ

Своевременная диагностика ЛИИПЛ представляется чрезвычайно важной, поскольку во многих случаях отмена препарата способствует купированию и разрешению патологического процесса. Основным диагностическим критерием ЛИИПЛ является временная зависимость между приемом ЛС и возникновением клинических проявлений [2, 12, 13]. Хронологическая связь может быть установлена также на основании анализа рентгенографии легких до начала приема препарата или улучшения клинкорентгенологических симптомов после его отмены. В рамках скрининга необходима не только рентгенография органов грудной клетки, но и оценка функции внешнего дыхания, включая исследование диффузионной способности легких. Диагностические трудности нередко обусловлены, с одной стороны, поздней клинкорентгенологической манифестацией (длительный период времени от начала приема ЛС или после его отмены), с другой стороны – отсутствием улучшения состояния после прекращения приема потенциально «виновного» ЛС [14]. Другой диагностической трудностью является отсутствие достаточно специфичных признаков ЛИИПЛ для большинства ЛС [2, 12]. Клинические признаки лекарственных пневмопатий представлены широким спектром: от малосимптомных «летучих» инфильтратов до жизнеугрожающих состояний – тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Клиническая картина острого ЛИИПЛ характеризуется лихорадкой, кашлем, одышкой, нередко развитием гипоксемической острой дыхательной недостаточности. На КТВР легких при ранних стадиях заболевания выявляются линейные тени, утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, симптом «матового стекла» или милиарный паттерн теней. Острые формы ЛИИПЛ необходимо дифференцировать от инфекционных поражений легких, имеющих близкую имидж-картину. В диагностике гиперчувствительного пневмонита и эозинофильной пневмонии помогает анализ жидкости БАЛ. Кроме того, БАЛ позволяет исключить инфекционный процесс в легких у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию [2, 8, 12].

Характеризуя интерстициальные формы ЛИИПЛ, необходимо отметить и группу лекарственных пневмопатий, обусловленных химиотерапевтическими препаратами (блеомицин, циклофосфамид, метотрексат, 6-меркаптопурин, азатиоприн и др.), как одну из наиболее частых и тяжелых форм ЛИИПЛ. В частности, около 50% всех случаев ЛИИПЛ ассоциировано с химиотерапией у онкологических больных [1]. Эти ЛС способны вызывать тяжелые поражения легких, развивающиеся во время их применения или вскоре после прекращения химиотерапии. Следует отметить, что риск ЛИИПЛ возрастает на фоне высоких доз цитостатиков и полихимиотерапии. Дополнительными факторами риска ЛИИПЛ у данной категории больных являются сопутствующая лучевая и оксигенотерапия, а также повторные курсы химиотерапии. Для поражений легких, вызванных химиотерапев-

тическими ЛС, характерны такие патогистологические паттерны, как диффузное альвеолярное повреждение, отек легких, ранний фиброз, облитерирующий бронхоиолит [2, 15].

Среди ЛС, вызывающих медленно прогрессирующие варианты пневмопатий, наиболее часто отмечаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы, прокаинамид, статины, сульфасалазин и др. Инфильтраты имеют диффузный или реже локализованный характер с преимущественным вовлечением средне-нижних отделов и крайне редко – апикальных зон легких. КТВР позволяет выявить, как правило, диффузное снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» или неоднородные участки консолидации, а также утолщение внутридолькового интерстиция. Плевральный выпот, медиастинальная лимфаденопатия не характерны и встречаются очень редко [2, 12].

Клиническая картина острого ЛИИПЛ характеризуется лихорадкой, кашлем, одышкой, нередко развитием гипоксемической острой дыхательной недостаточности

Рестриктивные нарушения дыхания и выраженность гипоксемии коррелируют с обширностью вовлечения легочной паренхимы. БАЛ позволяет исключить инфекционный процесс. Для некоторых вариантов ЛИИПЛ, обсуждаемых далее, анализ жидкости БАЛ в значительной степени позволяет ограничить дифференциально-диагностический ряд [2, 13].

Трансbronхиальную биопсию, в случае необходимости гистологической верификации, можно рассматривать как адекватный диагностический инструмент. В частности, у пациентов с ЛИИПЛ трансbronхиальная биопсия была информативна в определении патогистологической формы интерстициального поражения в 76% случаев [16]. В ряде случаев предпочтение отдается видеоторакоскопической биопсии, хотя в большинстве случаев биопсия легких не требуется, обычно отмена «виновного» препарата и назначение СГКС сопровождаются обратным развитием патологического процесса [3, 12].

ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЛИИПЛ

Большинство интерстициальных лекарственных пневмопатий на современном этапе ассоциированы главным образом с применением амиодарона, метотрексата и биологической терапией.

«Амиодароновое» легкое

Амиодарон – антиаритмический препарат с доказанной легочной токсичностью. Последняя обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема амиодарона накапливаются в легочной ткани. Пневмотоксичность является самым серьезным нежелательным явлением терапии амиодароном. Особенности фармакокинети-

ки амиодарона обуславливают характерный для него профиль легочной токсичности, что во многом связано с очень длительным периодом полувыведения – в течение 6–12 мес. Поэтому для «амиодаронового» легкого в подавляющем большинстве случаев типично медленное начало, вялотекущее улучшение после отмены препарата, возможное развитие или рецидив симптомов после прекращения приема [12].

В качестве факторов риска амиодароновой пневмотоксичности наиболее часто рассматривается высокая кумулятивная доза препарата, суточная доза более 400 мг, продолжительность терапии свыше двух месяцев, пожилой возраст пациента, фоновая патология легких, любое серьезное хирургическое вмешательство и легочная ангиография [17].

Хотя острое повреждение легких при приеме амиодарона в целом не характерно, тем не менее оно может развиваться через несколько дней после внутривенного введения высоких доз препарата. Случаи острого «амиодаронового» легкого описаны после оперативных вмешательств на сердце или легких. Наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция являются дополнительными факторами риска острого «амиодаронового» легкого [2]. Оно манифестирует одышкой, тяжелой гипоксемией, картиной ОРДС, диффузными альвеолярными и интерстициальными затемнениями. Хроническая форма «амиодаронового» легкого развивается примерно у 0,1% пациентов, получающих низкие дозы, и значительно чаще (до 50%) у больных, длительно использующих высокие дозы препарата (более 500 мг/сут) [12]. Таким образом, поражение легких, вызванное амиодароном, относится к редким случаям дозозависимой пневмотоксичности и развивается, как правило, во временном интервале от нескольких недель до нескольких лет терапии данным ЛС (в среднем через 18–24 мес.). Клинически «амиодароновое» легкое проявляется одышкой, сухим кашлем, потерей массы тела, недомоганием, умеренной лихорадкой и иногда – плевральным болевым синдромом. При аускультации часто обнаруживаются крепитация и влажные хрипы в легких. Среди лабораторных показателей могут иметь место лейкоцитоз и увеличение уровня лактатдегидрогеназы, что может даже предшествовать клиническим симптомам [2, 12, 17].

Имидж-диагностика характеризуется билатеральными, часто асимметричными интерстициальными или альвеолярными инфильтратами, которые могут вовлекать все легочные поля, включая апикальные зоны. КТВР позволяет визуализировать выраженную плотность и уменьшение объема чаще верхней доли правого легкого, а также контралатеральное снижение прозрачности. Иногда могут встречаться одиночные или множественные субплевральные участки поражения легочной ткани и соответствующее им утолщение плевры. Реже встречаются двусторонние апикальные образования по типу формирования неоднородных узлов. Вероятность диагноза значительно возрастает при наличии документированной нормальной рентгенографии легких до назначения препарата и развитии легочного фиброза на фоне терапии

амиодароном или после ее прекращения. Безусловно, что при этом должны исключаться и другие потенциальные причины легочных изменений [12].

Цитологический состав жидкости БАЛ при «амиодароновом» легком широко варьирует от нормальных показателей до высокого содержания нейтрофилов и/или лимфоцитов. Однако обнаружение в цитограмме БАЛ пенистых макрофагов с высокой степенью вероятности подтверждает диагноз «амиодаронового» легкого, но не является патогномичным признаком [18].

Ключевые признаки, предполагающие формирование «амиодаронового» легкого, включают: 1) возникновение или усиление одышки, кашля, снижения массы тела у пациента, принимающего ≥ 200 мг амиодарона в сутки на протяжении 6–12 мес.; 2) появление на КТВР новых зон «матового стекла» или ретикулярных изменений; 3) отсутствие признаков сердечной недостаточности (нормальные показатели мозгового натрийуретического пептида, фракции выброса левого желудочка, отсутствие положительной динамики на терапию диуретиками); 4) исключение легочной инфекции и других ИЗЛ; 5) обнаружение пенистых макрофагов в жидкости БАЛ (их отсутствие делает диагноз маловероятным); 6) клиническое и рентгенологическое улучшение на фоне прекращения приема амиодарона [19].

Гистологическое исследование при амиодароновых интерстициальных поражениях легких чаще всего обнаруживает неспецифическую интерстициальную пневмонию с макрофагами, содержащими липидные включения (пенистые макрофаги), представляющие собой амиодарон-фосфолипидный комплекс [20]. Различные формы лимфоцитарной инфильтрации могут сопровождать интерстициальное «амиодароновое» легкое, включая диффузную лимфоидную гиперплазию, фолликулярный бронхиолит и лимфоидную интерстициальную пневмонию [21].

В качестве факторов риска амиодароновой пневмотоксичности наиболее часто рассматривается высокая кумулятивная доза препарата, суточная доза более 400 мг, продолжительность терапии свыше двух месяцев, пожилой возраст пациента, фоновая патология легких, любое серьезное хирургическое вмешательство и легочная ангиография

Другим вариантом амиодаронового поражения легких является эозинофильная пневмония (ЭП), как острая, так и хроническая форма. Острая ЭП обычно имеет короткий анамнез симптомов – непродуктивный кашель и одышка менее 1 мес., повышение температуры тела менее 1 нед., тогда как для хронической ЭП типичен прогрессирующий характер указанных симптомов с давностью более 1 мес., а также снижение массы тела и ночная потливость. КТВР позволяет обнаружить «матовое стекло», диффузные ретикулярные изменения, при хронической ЭП изменения чаще локализуются по периферии

леких. Анализ жидкости БАЛ, а именно эозинофилия более 25% в сочетании с обнаружением пенистых макрофагов, при исключении других возможных причин легочной эозинофилии, подтверждает диагноз амиодароновой ЭП [2, 13, 21].

Организуемая пневмония встречается в 25% случаев амиодароновой пневмотоксичности [22]. Чаще отмечается острое или подострое течение, характеризующееся непродуктивным кашлем, плевральными болями, лихорадкой, одышкой, что клинически напоминает бактериальную пневмонию [19]. Отсутствие ответа на антибактериальную терапию в такой ситуации является одним из методов дифференциальной диагностики. Лучевые методы диагностики обнаруживают зоны консолидации, иногда с воздушными бронхограммами, а при сочетании с лимфоидной гиперплазией на КТВР выявляются септальные утолщения.

Диффузные альвеолярные геморрагии являются редким осложнением терапии амиодароном. Большинство пациентов с развившимся ДАГ на фоне приема амиодарона страдают хроническими заболеваниями легких

ОРДС является редкой, но жизнеугрожающей формой амиодароновой пневмотоксичности и характеризуется диффузным альвеолярным повреждением с образованием гиалиновых мембран. К факторам риска амиодарон-ассоциированного ОРДС относят хирургические вмешательства и легочную ангиографию. Представленные в литературе случаи описывают развитие ОРДС на фоне терапии амиодароном спустя 1–4 дня после экстубации и развитие фатального ОРДС через 30 мин после легочной ангиографии [19]. Дифференциальный диагноз требует исключения других причин ОРДС, таких как сепсис, аспирация, трансфузия и др. Лечение ОРДС требует прекращения терапии амиодароном и режима механической вентиляции с допустимой минимизацией кислородотерапии, поскольку оксигенация является дополнительным фактором риска острой амиодароновой пневмотоксичности. Обусловлено это нарастанием дисбаланса в системе оксиданты-антиоксиданты, приводящего к усилению окислительного стресса [2]. Летальность при ОРДС, ассоциированном с амиодароном, составляет 50% [23]. Высокие дозы СГКС (метилпреднизолон 1–2 г/сут внутривенно могут быть оправданы у большинства пациентов), однако убедительных данных эффективности такой терапии амиодароновой ОРДС пока не получено.

Диффузные альвеолярные геморрагии (ДАГ) также являются редким осложнением терапии амиодароном. Большинство пациентов с развившимся ДАГ на фоне приема амиодарона страдают хроническими заболеваниями легких [24]. Клинические проявления в виде острого кашля, одышки, лихорадки и не всегда кровохарканья могут развиваться внезапно в течение первых нескольких дней или месяцев после начала применения препарата [24, 25]. По данным КТВР выявляется двусто-

роннее диффузное снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» или консолидации. В лабораторных анализах отмечается снижение уровня гемоглобина. Для подтверждения диагноза проводится БАЛ из сегментов легких с наибольшим снижением прозрачности. Анализ полученной жидкости демонстрирует большое количество макрофагов, содержащих гемосидерин, обнаруживаемый при окрашивании берлинской лазурью [2, 19]. Следует отметить, что гемосидерофаги могут обнаруживаться и при кардиогенном отеке легких, но в значительно меньших количествах, чем при амиодароновом генезе ДАГ. Кроме кардиогенного отека легких, дифференциальный диагноз включает некардиогенный отек легких, васкулиты, ДАГ вследствие приема другого препарата (например, кокаин, пропилтиоурацил) или терапии антикоагулянтами.

Большинство авторов считают необходимым назначение СГКС, которые позитивно влияют на разрешение «амиодароновой» легкого, поскольку только отмена препарата в большинстве случаев не сопровождается быстрой положительной динамикой легочных изменений. Длительно же сохраняющиеся легочные нарушения, обусловленные амиодароном, как правило, трансформируются в необратимый легочный фиброз. С учетом фармакокинетических особенностей амиодарона продолжительность терапии СГКС должна составлять несколько месяцев с последующим постепенным снижением их дозы. Рецидив «амиодароновой» легкого при быстрой отмене СГКС может иметь более тяжелое течение и плохой ответ на повторную терапию СГКС. В целом летальность при «амиодароновом» легком составляет менее 10% у амбулаторных пациентов и бывает значительно выше (20–33%) у госпитализированных больных с поздним диагнозом [12].

С целью профилактики и ранней диагностики ЛИИПЛ у больных, получающих амиодарон, рентгенография органов грудной клетки, а лучше КТВР должны быть выполнены до назначения препарата и регулярно проводиться каждые 3–6 мес. в зависимости от дозы препарата [18]. Кроме того, необходимо проводить мониторинг функции внешнего дыхания, включая оценку диффузионной способности легких, особенно в первые месяцы приема препарата. Снижение диффузионной способности легких с нарастающей выраженностью за короткий период является самым ранним функциональным признаком «амиодароновой» легкого [17].

«Метотрексатовое» легкое

Метотрексат – один из самых распространенных вариантов модифицирующей терапии в ревматологии. В отличие от других нежелательных явлений, ассоциированных с применением метотрексата, поражения дыхательной системы не связаны с дефицитом фолатов и встречаются более чем в половине случаев при относительно низких терапевтических дозах – менее 20 мг в неделю.

Острые и подострые интерстициальные пневмонии являются наиболее частой формой неинфекционных

осложнений терапии метотрексатом. Формирование легочного фиброза, «сотового легкого», воздушных ловушек, обусловленных поражением бронхов, встречаются редко. Легочные изменения при метотрексатовой пневмопатии носят диффузный характер либо преобладают в базальных отделах. Возможны разные патогистологические варианты «метотрексатозного» легкого: гиперчувствительный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, эозинофильная пневмония и др. [12, 26].

В ряде исследований частота поражения легких у ревматологических больных варьирует от 1 до 8% [2, 26], однако точную частоту метотрексатозной пневмопатии определить невозможно ввиду сопутствующей потенциально пневмотоксичной терапии, а также возможных легочных проявлений основного ревматологического заболевания.

У большинства пациентов клинические проявления развиваются в течение первого года приема препарата, однако имеются сообщения о раннем развитии ЛИИПЛ – через 12 дней от начала терапии и о более поздних дебютах – спустя 18 лет применения препарата [27–29]. При этом тяжесть течения заболевания не зависит от длительности приема и дозы метотрексата. К факторам риска «метотрексатозного» легкого (табл. 2) относят сахарный диабет, гипоальбуминемию, поражения легких/плевры при ревматоидном артрите в рамках системности патологического процесса, пожилой возраст, а также использование ранее других модифицирующих антиревматических препаратов.

Механизмы перечисленных факторов риска до конца не выяснены, однако часть из них имеет теоретическое обоснование. Так, например, сахарный диабет ассоциируется с гиперинсулинемией, которая, в свою очередь, способствует полиглутамации метотрексата [30]. Полиглутамация метотрексата является следствием внутриклеточной аккумуляции, когда внутриклеточная концентрация метотрексата не находится в равновесии с внеклеточной. Поскольку метотрексат и природные фолаты конкурируют за фермент полиглутамилсинтетазу, высокий уровень внутриклеточного метотрексата приводит к интенсификации синтеза полиглутамата метотрексата и усилению цитотоксического действия препарата. Гипоальбуминемия потенциально может привести к более

Таблица 2. Факторы риска «метотрексатозного» легкого [2]

Фактор риска	Отношение шансов
Сахарный диабет	35,6
Гипоальбуминемия	19,5
Поражения легких/плевры при ревматоидном артрите	7,1
Использование модифицирующих антиревматических препаратов в анамнезе	5,6
Пожилой возраст	5,1

низкой степени связывания с белками плазмы, что способствует повышению уровня свободного метотрексата. К дополнительным факторам риска относят ежедневный прием препарата, предшествующую легочную патологию и нарушение функции внешнего дыхания, снижение экскреции метотрексата, вследствие патологии почек или накопления в плевральной или асцитической жидкостях, при наличии таковых, а также генетический полиморфизм метаболизма метотрексата [26].

Клинические признаки «метотрексатозного» легкого малоспецифичны и проявляются у большинства пациентов непродуктивным кашлем, одышкой, в редких случаях лихорадкой и торакалгией. Подострые формы у 50% больных сопровождаются эозинофилией периферической крови [31]. Симптоматика на начальном этапе заболевания может опережать его рентгенологические проявления, которые в течение первых недель могут отсутствовать. Затем поражение легких быстро прогрессирует с возникновением плотных диффузных альвеолярных затемнений и снижением легочного объема.

При подозрении на «метотрексатозное» легкое важное значение для дифференциального диагноза с оппортунистическими инфекциями приобретает БАЛ, поскольку пневмонии, вызываемые *Pneumocystis jiroveci*, *Cytomegalovirus*, *Cryptococcus*, *Herpes zoster*, *Nocardia*, *Mycobacteria*, имеют аналогичную клиническую и рентгенологическую картину, и, кроме того, эти возбудители ассоциируются с приемом метотрексата, особенно при кумулятивной дозе более 700 мг [32, 33].

К большим диагностическим критериям «метотрексатозного» легкого относятся: 1) гистологическая картина гиперчувствительного пневмонита без подтвержденного этиологического агента, 2) симптом диффузного «матового стекла» или участки консолидации, 3) отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости БАЛ. Малые критерии включают прогрессирующую одышку (как правило, продолжительностью до 8 нед.), непродуктивный кашель, гипоксемию ($SpO_2 \leq 90\%$), снижение диффузионной способности легких ($DLCO \leq 70\%$), количество лейкоцитов в периферической крови менее 15,000 клеток/мм³. Метотрексатозная пневмопатия интерпретируется как «определенная» при наличии первого или второго в сочетании с третьим большим критерием и наличием трех из пяти малых признаков. Вероятное «метотрексатозное легкое» подразумевает второй и третий большие критерии в сочетании с двумя малыми признаками [26].

На сегодняшний день не существует абсолютного диагностического теста для верификации «метотрексатозного» легкого, поэтому КТВР, а также динамика состояния пациента на фоне отмены препарата являются основными методами дифференциальной диагностики. В ряде случаев может потребоваться исследование жидкости БАЛ и биопсия легких.

Лечение «метотрексатозного» легкого предполагает отмену метотрексата и назначение СГКС, показаниями для которых являются снижение диффузионной способности легких на 20% от исходного уровня, десатурация

при физической нагрузке, наличие симптома «матового стекла», по данным КТВР или выраженных инфильтративных изменений, выявляемых рентгенологически. Длительность кортикостероидной терапии при этом варианте ЛИИПЛ составляет 1–3 мес. Отмена метотрексата и высокие дозы кортикостероидов способствуют, как правило, благоприятному исходу «метотрексатового» легкого. Вместе с тем летальность при остром «метотрексатовом» легком достигает 15% [32, 34]. Повторное назначение метотрексата противопоказано, поскольку ассоциировано с более тяжелым поражением легких и летальным исходом [12].

Биологическая терапия как причина ЛИИПЛ

Терапевтический потенциал при лечении тяжелых ревматологических и других аутоиммунных заболеваний в последнее десятилетие повысился с внедрением препаратов, блокирующих ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), блокатора интерлейкина-1 (ИЛ-1) (анакинра), анти В-клеточных моноклональных антител (ритуксимаб) и других биологических препаратов. Вместе с тем, биологическая терапия демонстрирует не только значительный клинический эффект, но и случаи поражения легких, ассоциированные с применением указанных препаратов. Так, по данным британского регистра пациентов, получающих биологические препараты (> 8 000 пациентов), показано, что вероятность летального исхода в этой категории пациентов значительно выше (ОШ-4,4; 95% ДИ 1,8–10,7) при наличии предшествующего ИЗЛ [35]. Аналогичные данные представлены в систематическом обзоре, анализирующем взаимосвязь между ЛИИПЛ и различными вариантами терапии ревматоидного артрита. Авторы показали относительно низкий риск развития ЛИИПЛ (около 1%) при применении биологической терапии, однако показатели смертности, связанной с ИЗЛ, значительно различались в зависимости от варианта терапии. В частности, 35% у пациентов, получающих анти-ФНО- α -терапию, 18% и 13% в группе больных, принимающих лефлуномид и метотрексат, соответственно [36]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о вероятности более тяжелых форм ЛИИПЛ на фоне лечения биологическими препаратами по сравнению с традиционной модифицирующей терапией ревматоидного артрита.

В ряде наблюдений показано раннее развитие индуцированных биологической терапией ИЗЛ, обычно после второй или третьей дозы препарата [2]. Так, приводятся данные об интерстициальном поражении легких у больных с предшествующим назначением метотрексата через 8 нед. от начала терапии этанерцептом (блокатор ФНО- α), однако отмена последнего и назначение 40 мг в сутки преднизолона внутрь сопровождалось клинически значимым улучшением [37]. Высказывается мнение о том, что ингибиторы ФНО- α могут явиться не только самостоятельной причиной поражения легких, но и способны потенцировать «метотрексатовое» легкое [2]. В редких случаях у пациентов, получающих инфликсимаб или этанерцепт, описаны случаи организуемой пневмонии и прогрессирующие формы обычной интер-

стициальной пневмонии с летальным исходом. Однако все случаи смерти у этих пациентов были ассоциированы с предшествующим ИЗЛ до начала биологической терапии [38, 39].

По литературным данным, на фоне терапии ритуксимабом чаще развиваются острые и подострые формы интерстициальных поражений легких, с преобладанием гистологического варианта организуемой пневмонии и реже возникновением ОРДС. В частности, проанализированы 45 случаев ЛИИПЛ, ассоциированных с использованием ритуксимаба. У 37 больных развилась острая/подострая организуемая пневмония с положительным клиническим ответом на раннее назначение СГКС. ОРДС, развившийся в течение нескольких часов после первой инфузии препарата, описан у 5 из 45 пациентов. В оставшихся трех случаях отмечено развитие макронодулярной формы организуемой пневмонии после длительной терапии ритуксимабом с последующим указанием на эффективность СГКС. Восемь пациентов умерли [40].

В ряде случаев на фоне биологической терапии описаны гранулематозные поражения легких без обнаружений микобактериальной или грибковой инфекций. Следует отметить, что биологическая терапия ассоциируется с высокой частотой инфекционных осложнений, в том числе легочной локализации, что требует клинической настороженности, своевременной и адекватной дифференциальной диагностики. В частности, рядом авторов показано, что пациенты, получающие ингибиторы ФНО- α , госпитализировались по поводу инфекционных осложнений в 4 раза чаще, тогда как терапия метотрексатом, для сравнения, увеличивала вероятность госпитализации в 2 раза [41]. При этом самым частым инфекционным осложнением была бактериальная пневмония.

По литературным данным, на фоне терапии ритуксимабом чаще развиваются острые и подострые формы интерстициальных поражений легких, с преобладанием гистологического варианта организуемой пневмонии и реже возникновением ОРДС

Лечение ЛИИПЛ, связанных с биологической терапией, требует отмены «виновного» препарата, а также любой сопутствующей модифицирующей терапии (метотрексат, лефлуномид и др.), поскольку не всегда возможно определение истинного индуктора легочного поражения. В таких ситуациях после клинического и рентгенологического выздоровления рекомендуется поэтапное назначение отмененных препаратов с тщательной оценкой клинико-рентгенологической динамики на каждый вновь возвращенный препарат. Данных о дополнительной эффективности СГКС у таких больных недостаточно ввиду отсутствия сравнительных исследований. Вместе с тем назначение СГКС у пациентов с тяжелыми и быстро прогрессирующими формами ЛИИПЛ в этой группе больных рассматривается в настоящее время как необходимое [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЛИИПЛ являются одним из наиболее частых вариантов лекарственной пневмопатии. Наиболее важным для диагностики ЛИИПЛ является исключение других возможных причин интерстициального повреждения легких, что в ряде клинических ситуаций представляет трудную задачу. Диагноз ЛИИПЛ, как и любое проявление лекарственной пневмопатии, зависит в первую очередь от определения хронологической взаимосвязи между приемом препарата и развитием клинико-функциональных и рентгенологических симптомов. Следует отметить, что характерных клинических особенностей, гистологических и радиологических маркеров для абсолютного большинства ЛИИПЛ не существует, что обуслов-

ливает гиподиагностику лекарственных поражений легких. Трудности также возникают при наличии у пациента системных заболеваний соединительной ткани, воспалительных заболеваний кишечника и других патологических процессов, при которых легочный интерстиций является потенциальной мишенью поражения.

Вместе с тем своевременная и точная верификация ЛИИПЛ чрезвычайно важна для предотвращения возможного неблагоприятного исхода. В связи с этим информированность широкого круга врачей о лекарственных пневмопатиях и тщательный мониторинг пациентов, получающих фармакотерапию ЛС с потенциальной легочной токсичностью, должны рассматриваться как основные мероприятия по предупреждению возникновения и прогрессирования ЛИИПЛ.



ЛИТЕРАТУРА

- Camus P, Bonniaud P. Drug-induced respiratory disease. In: Palange P, Simonds AK, editors. ERS handbook Respiratory Medicine 2nd edition. *European Respiratory Society: Charlesworth Press*, 2013, 399-410.
- Camus P, Rosenow EC III, editors. Drug-induced and iatrogenic respiratory disease. London MPG Books, 2010.
- Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf*, 2000, 23(2): 143-164.
- Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Respir Med J*, 2012, 6: 63-74.
- Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *British Journal of Cancer*, 2004, 91: 18-23.
- Черняк Б.А., Воржева И.И. Лекарственно-индуцированные легочные эозинофилии. Российский аллергологический журнал, 2011, 4: 5-22.
- Camus P, Foucher P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. 2012. Available from: <http://www.pneumotox.com>
- Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research*, 2012, 13: 39. Available from: <http://respiratory-research.com/content/13/1/39>
- Ryrfeldt A. Drug-induced inflammatory responses to the lung. *Toxicol Lett*, 2000, 112-113: 171-176.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. *Radiographics*, 2000, 20: 1245-1259.
- Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84: 268-272.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. *Respiration*, 2004, 71(4): 301-326.
- Prasad R, Gupta P, Singh A, Goel N. Drug induced pulmonary parenchymal disease. *Drug Discov Ther*, 2014, 8(6): 232-237.
- Muller NL, White DA, Jiang H, Gemma A. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease. *British Journal of Cancer*, 2004, 91 (2): 24-30.
- Maldonado F, Limper AH, Jett JR. Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. 2015 Dec. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-toxicity-associated-with-systemic-antineoplastic-therapy-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment/>.
- Romagnoli M, Bigliazzi C, Casoni G, Chilosi M, Carloni A, Dubini A et al. The role of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of diffuse drug-induced lung disease: a case series of 44 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2008, 25: 36-45.
- Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66: 82-87.
- Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an underrecognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol*, 2010, 99: 693-700.
- King TE. Amiodarone pulmonary toxicity. 2015 Dec. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/amiodarone-pulmonary-toxicity/>.
- Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J, Bhan R. Amiodarone pulmonary toxicity: cytopathology, ultrastructure, and immunocytochemistry. *Ann Diagn Pathol*, 1997, 1(1): 47-56.
- Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, Tazelaar HD. Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity. *Am J Surg Pathol*, 2012; 36: 509-516.
- Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Respir J*, 1995, 8(3): 470-471.
- Myers JL, Kennedy JJ, Plumb VJ. Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol*, 1987, 18: 349-354.
- Tanawuttiwat T, Harindhanavudhi T, Hanif S, Sahloul MZ. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. *Heart Lung Circ*, 2010, 19: 435-437.
- Borders CW 3rd, Bennett S, Mount C, Claassen SL. A rare case of acute diffuse alveolar hemorrhage following initiation of amiodarone: a case report. *Mil Med*, 2012, 177(1): 118-120.
- Balk RA. Methotrexate-induced lung injury. 2015 Nov. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/methotrexate-induced-lung-injury/>.
- Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying antirheumatic drugs in clinical practice. *QJM*, 2001, 94: 309-319.
- Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1996, 35: 441-445.
- Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44: 61-66.
- Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(5): 1370-1382.
- St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*, 1985, 145: 2035-2038.
- Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*, 2000, 15: 373-381.
- Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. *Br J Rheumatol*, 1996, 35: 403-405.
- Van der Veen MJ, Dekker JJ, Dinant HJ, Van Soesbergen RM, Bijlsma JW. Fatal pulmonary fibrosis complicating low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1995, 22: 1766-1768.
- Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(4): iv 42-43.
- Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43: 613-626.
- Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2007, 34: 1151-1154.
- Ostor AJ, Chilvers ER, Somerville MF, Lim AY, Lane SE, Crisp AJ et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2006, 33(3): 622-628.
- Tengstrand B, Ernestam S, Engvall IL, Rydvald Y, Hafstrom I. TNF blockade in rheumatoid arthritis can cause severe fibrosing alveolitis. Six case reports. *Lakartidningen*, 2005, 102(49): 3788-3790.
- Liote H, Liote F, Seroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J*, 2010, 35: 681-687.
- Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1125-1133.
- Lake FR. Drug-induced lung disease in rheumatoid arthritis. 2015 Nov. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-lung-disease-in-rheumatoid-arthritis/>.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В статье рассматриваются вопросы выбора оптимальной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей (внебольничная пневмония, хроническая обструктивная и болезнь легких). Даны практические рекомендации, представлены алгоритмы и схемы выбора антибактериальных препаратов.

Ключевые слова:

антибиотики
внебольничная пневмония
хроническая обструктивная болезнь легких

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой практического здравоохранения, что связано с высокой заболеваемостью и смертностью, экономическим «бременем» данного заболевания. В этиологии ВП преимущественное значение имеет *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 30–50% случаев заболевания [1–3]. «Атипичные» микроорганизмы – *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ответственны за развитие 10–20% случаев [4], как правило, нетяжелых форм ВП. Типичные возбудители ВП – *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* встречаются реже (3–10%), их значение повышается у больных с тяжелым течением заболевания. *Legionella pneumophila* обнаруживают у 10% больных с тяжелой ВП, госпитализированных в ОРИТ. Клиническое значение *K. pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* возрастает при наличии таких факторов риска, как алкоголизм, проживание в домах престарелых, наличие сопутствующих заболеваний, длительная терапия пероральными кортикостероидами и частые/повторные курсы антибактериальной терапии [1, 5–6].

Антибактериальная терапия ВП должна проводиться сразу после установления диагноза заболевания, задержка с началом антибиотикотерапии ведет к ухудшению прогноза заболевания. В подавляющем большинстве случаев антибиотик назначается эмпирически, что требует знания спектра наиболее вероятных возбудителей и данных о локальной распространенности резистентных штаммов микроорганизмов. При выборе конкретного антибиотика необходимо учитывать следующие факторы: антимикробную активность в отношении потенциальных возбудителей ВП; при ведении амбулаторного больного – высокую биодоступность с учетом возрастных особенностей пациента и оптимальный режим дозирования (кратность приема не должна превышать двух раз в сутки,

в противном случае возрастает риск невыполнения режима лечения); приемлемый профиль безопасности; минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Практические рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии нетяжелой ВП у амбулаторных больных ВП представлены в *таблице 1*. Среди пациентов с нетяжелой ВП (лечение в амбулаторных условиях) выделяют 2 группы, которые различаются между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии [1]. В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний и не принимающие в последние 3 мес. антибактериальные препараты, т. е. пациенты без факторов риска терапевтической неудачи. В качестве средств выбора в данной ситуации рекомендуются амоксициллин или макролидные антибиотики. Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β-лактамов антибиотиков или при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*). Во вторую группу включены пациенты, получавшие в последние 3 мес. антибактериальные препараты, и больные сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела, курение). Учитывая вероятность участия в этиологии заболевания микроорганизмов, обладающих некоторыми механизмами антибиотикорезистентности, рекомендовано начинать стартовую терапию с «защищенных» аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам). Кроме того, у пациентов данной катего-

Таблица 1. Эмпирическая антибактериальная терапия нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов [1]

Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней	Амоксициллин внутрь по 0,5–1 г 3 р/сут или Азитромицин внутрь по 0,5 г каждые 24 ч или Кларитромицин внутрь 0,5 г каждые 12 ч
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней	Амоксициллин/клавуланат внутрь по 0,625 г 3 р/сут или 1–2 г 2 р/сут ± азитромицин или кларитромицин или Левофлоксацин внутрь 0,5 г 1 р/сут или Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сут или Гемифлоксацин 0,320 г 1 р/сут

рии возможно проведение комбинированной терапии «защищенный» аминопенициллин + макролид в связи с возможной ко-инфекцией с участием «атипичных» микроорганизмов. Альтернативой является применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

У пациентов, госпитализированных в отделение общего профиля, рекомендуется проведение терапии β-лактама ± макролид (табл. 2). Рекомендации о возможности комбинированной стартовой терапии базируются на исследованиях, доказавших, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорга-

низмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания больных в стационаре. В случае неэффективности проводимой терапии при наличии факторов риска антибиотикорезистентных микроорганизмов (пожилой возраст, сопутствующая патология, иммуносупрессия и пр.) пациентам с факторами риска граммотрицательных энтеробактерий и пациентам, проживающим в домах престарелых, рекомендовано использование «респираторных» фторхинолонов в режиме ступенчатой терапии [7].

Больным с тяжелым течением заболевания рекомендуется проведение комбинированной терапии β-лактама в/в + макролид в/в либо парентеральные формы «респираторных» фторхинолонов в комбинации с цефалоспоридами III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [8].

Наибольшие трудности при лечении ВП возникают в случае присутствия антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, при тяжелом течении пневмонии (повышение роли *S. aureus* и семейства *Enterobacteriaceae*), а также у больных пожилого и старческого возраста [7]. Именно в вышеуказанных ситуациях наиболее часто отмечается неэффективность антибактериальной терапии, развитие осложнений заболевания, высокая летальность. Факторы риска лекарственноустойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии представлены на рисунке. При наличии данных факторов применение «респираторных» фторхинолонов в стартовой терапии ВП является приоритетным (при наличии факторов риска *P. aeruginosa* препаратом выбора является левофлоксацин). Перспективы применения «респираторных» фторхинолонов у пациентов с факторами риска терапевтической неудачи основываются на целом ряде клинических исследований, показавших, что их использование сопровождается меньшей, по сравнению с другими режимами антибиотикотерапии, неэффективностью лечения [9–10].

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения ввиду широкой распространенности с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных и смертности. Важнейшим фактором, опреде-

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия у госпитализированных пациентов с ВП [8]

Нетяжелая внебольничная пневмония (лечение в отделении общего профиля)	
бензилпенициллин в/в, в/м 2 млн ЕД каждые 4 ч ампициллин в/в 2,0 г каждые 6 ч амоксциллин/клавуланат в/в 1,2 г каждые 6–8 ч амоксциллин/сульбактам в/м, в/в 1 г каждые 8 ч цефотаксим в/в, в/м 1,0–2,0 г каждые 6–8 ч цефтриаксон в/в, в/м 2,0 г каждые 24 ч Эртапенем в/в, в/м	± азитромицин 0,5 г каждые 24 ч внутрь или кларитромицин 0,5 г каждые 12 ч
моксифлоксацин 0,4 г каждые 24 ч (в режиме ступенчатой терапии) левофлоксацин 0,5 г каждые 12–24 ч (в режиме ступенчатой терапии)	
Тяжелая ВП без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> и аспирации (лечение в ОРИТ)	
амоксциллин/клавуланат ² в/в 1,2 г каждые 6–8 ч цефтаролин ² в/в 0,6 г каждые 12 ч ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г каждые 6–8 ч цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч цефепим в/в 2,0 г каждые 8–12 ч эртапенем ³ в/в 1 г каждые 24 ч	+ азитромицин в/в 0,5 г каждые 24 ч или кларитромицин в/в 0,5 г в/в каждые 12 ч
моксифлоксацин в/в 0,4 г каждые 24 ч левофлоксацин в/в 0,5 г каждые 12–24 ч	+ цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч или цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч
Тяжелая ВП с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> (лечение в ОРИТ)	
пиперациллин/тазобактам в/в 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч цефепим в/в 2,0 г каждые 8 ч меропенем в/в 1–2 г каждые 8 ч имипенем/циластатин в/в 0,5 г каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч	+ ципрофлоксацин 0,6 г в/в каждые 12 ч или левофлоксацин в/в
	+ амикацин в/в 15–20 мг/кг/сут каждые 24 ч или гентамицин 4–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч + азитромицин или кларитромицин в/в
	+ амикацин в/в 15–20 мг/кг/сут каждые 24 ч или гентамицин в/в 4–5 мг/кг/сут каждые 24 ч + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
Тяжелая ВП с подтвержденной/предполагаемой аспирацией (лечение в ОРИТ)	
амоксциллин/клавуланат, в/в 1,2 г каждые 6 ч или ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г каждые 6 ч пиперациллин/тазобактам в/в 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч или эртапенем в/в 1 г каждые 24 ч меропенем в/в 1–2 г каждые 8 ч или имипенем/циластатин 1 г каждые 8 ч	
цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч	+ клиндамицин в/в 0,6 г каждые 8 ч или метронидазол в/в

¹ В регионах с высокой распространенностью полирезистентных пневмококков (ПРП) при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП (предшествующая антибиотикотерапия, развитие пневмонии на фоне вирусной инфекции) предпочтение следует отдавать цефтаролину.

² При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

³ У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем.

Рисунок. Факторы риска лекарственноустойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии [1–3, 11]**ФАКТОРЫ РИСКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВП****Факторы риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*:**

- возраст < 2 лет или > 65 лет;
- терапия β-лактамами в течение последних 3 мес.;
- повторные курсы β-лактамами, макролидами или фторхинолонами;
- наличие тяжелых соматических заболеваний;
- хронический алкоголизм;
- иммунодефицитные заболевания/состояния (включая терапию системными глюкокортикоидами);
- контакт с детьми, посещающими детские сады.

Факторы риска грамотрицательных энтеробактерий:

- обитатели домов престарелых;
- сопутствующие сердечно-сосудистые (например, застойная сердечная недостаточность) и бронхолегочные (например, ХОБЛ) заболевания;
- проводимая антибактериальная терапия.

Факторы риска *P. aeruginosa*:

- «структурные» заболевания легких (например, бронхоэктазия);
- системная терапия глюкокортикоидами (преднизолон > 10 мг/сут);
- терапия антибиотиками широкого спектра действия свыше 7 дней в течение последнего месяца;
- истощение.

ляющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни больных и величину экономических затрат, является частота обострений [12–13]. В подавляющем числе случаев (75–80%) обострение ХОБЛ имеет инфекционную природу. Основными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [14–15]. Реже из образцов мокроты больных ХОБЛ выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [16–17]. Удельный вес «атипичных» возбудителей *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в развитии обострений составляет порядка 5% [18]. Порядка 30% обострений ХОБЛ имеют вирусную природу [19]. Чаще всего выявляют риновирусы – 20–25%, реже вирусы гриппа – 3–10%.

Тяжесть обострения ХОБЛ коррелирует с типом инфекционного агента. У пациентов с легким обострением ХОБЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁, частые обострения в течение года) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* [20–21]. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa*. Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 35%); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; недавняя госпитализация (продолжительность ≥ 2 дней в течение прошлых 90 дней); частое применение антибиотиков (≥ 4 курсов в течение года).

Эмпирическая антибиотикотерапия инфекционного обострения ХОБЛ предусматривает выбор препаратов,

активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом распространенности механизмов приобретенной устойчивости к различным классам антибиотиков. С учетом вышеперечисленных требований в лечении инфекционного обострения ХОБЛ применяются β-лактамы, макролиды и «респираторные» фторхинолоны. Эволюция отношения к вышеперечисленным классам антибиотиков берет свое начало с метаанализа, выполненного Siempos I. и соавт., 2007 [21], в ходе которого проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии обострения ХОБЛ. В результате метаанализа все перечисленные антибиотики продемонстрировали срав-

Таблица 3. Этиология инфекционного обострения ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания и направления антибиотикотерапии [28]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	амоксициллин, азитромицин, кларитромицин, цефиксим, цефдиторен
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP	амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны – (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грам -	левофлоксацин 750 мг, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью
ХОБЛ крайнетяжелого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грам - <i>P. aeruginosa</i> **	левофлоксацин 750 мг, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

Примечание. PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*.

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год).

** Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год); ОФВ₁ < 30%; выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели); бронхоэктазы.

нимую клиническую эффективность, при этом было отмечено, что использование «респираторных» фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами. Очевидно, что в настоящий момент времени наиболее важным критерием эффективности антибиотикотерапии при ХОБЛ является длительность периода между обострениями. С этой точки зрения, наибольшие перспективы связаны с применением именно «респираторных» фторхинолонов, что доказано в целом ряде клинических исследований [22–25]. Так, в исследовании GLOBE прием больными гемифлоксацина характеризовался достоверным снижением частоты развития последующих обострений по сравнению с кларитромицином [26]. В исследовании MOSAIC включались пациенты в стабильном состоянии. В последующем – при развитии у них обострения (I тип по Antonisen) – создавались рандомизированные лечебные группы, получающие антибиотикотерапию по одному из четырех режимов: моксифлоксацин, амоксициллин, кларитромицин или цефуроксим. Наблюдение продолжалось в течение 9 мес. после обострения. Процент выздоровевших больных оказался сходным, однако время безрецидивного периода было более продолжительным в группе лиц, получавших моксифлоксацин [27]. В исследовании Canut et al. путем создания терапевтической модели результатов было доказано, что фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, цiproфлоксацин), а также амоксициллин/клавуланат и цефдиторен обеспечивают наиболее высокую эффективность в

лечении пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с эритромицином, азитромицином, кларитромицином и цефаклором [22]. В работе A. Ruiz-Gonzalez и соавт. применение левофлоксацина сопровождалось наименьшей по сравнению с другими препаратами частотой госпитализаций за 6 мес. периода наблюдения (34 против 66%) [23]. Российскими учеными было показано, что применение левофлоксацина характеризовалось более быстрым купированием симптомов заболевания и увеличением сроков между обострениями по сравнению с кларитромицином и азитромицином [24, 25].

В настоящее время предлагается следующий подход [28] к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (табл. 3). Антибиотиками выбора у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефдиторен. У пациентов с тяжелой ХОБЛ, переносящих обострение ХОБЛ, больных с факторами риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год) рекомендуется применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или ингибиторозащитных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат). Присутствие же факторов риска синегнойной инфекции ($ОФВ_1 < 35\%$ от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина в дозе 750 мг/сут или цiproфлоксацина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 82 с.
2. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 (6): 1-59.
3. Mandell, Wunderink R, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect. Dis*, 2007, 44 (2): 27-72.
4. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 2012, 67: 71-79.
5. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J*, 2004, 24: 779-85.
6. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 1849-58.
7. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стещук О.У. Пневмонии в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клин Микробиол и Антимикроб Химиотер.*, 2007, 1(9): 4-19.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., с соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*, 2014, 4: 13-48.
9. Menendez R, Torres A, Zalacain R et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*, 2004, 59: 960-5.
10. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 154-60.
11. Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Респираторные» фторхинолоны в терапии инфекций дыхательных путей. *ПМЖ*, 2010, 18(30): 1883.
12. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*, 2007, 101: 1305-12.
13. Niewoehner D. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations to FEV(1) – An Intricate Tango. *Respiration*, 2009, 77(2): 229-35.
14. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society*, 2004, 1: 109-4.
15. Murphy T, Parameswaran G. Moraxella catarrhalis, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(1): 124-31.
16. Murphy T, Brauer A, Eschberger K et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(8): 853-60.
17. Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Российские Медицинские Вестни*, 2006, XI(1): 4-18.
18. Diederer V, van der Valk P, Kluytmans J et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2007, 30: 240-4.
19. De Serres G, Lampron N, La Forge J et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Virol*, 2009, 46(2): 129-33.
20. Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*, 2007, 35: 143-9.
21. Siempos I, Dimopoulos G, Korbila I, Manta K, Falagas M. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2007. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>.
22. Canut A, Martin-Herrero JE, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60: 605-612.
23. Ruiz-Gonzalez A, Gimenez A, Gomez-Arbonex X et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 2007, 12(1): 117-121.
24. Dvoretzkii L, Dubrovskaja N, Grudinina S et al. Levofloxacin and macrolides in chronic bronchitis exacerbation: comparative analysis of the treatment efficacy and nonrelapsing periods. *Antib and chemoter*, 2007, 52(7-8): 21-31.
25. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ: в фокусе длительность «безрецидивного» периода. *Consilium medicum*, 2012, 3(14): 74-78.
26. Wilson R, Schentag JK, Ball P, Mandell IA. Comparison of gemifloxacin and claritromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Therap*, 2002, 24: 639-52.
27. Wilson R, Allegra L, Huchon G et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Chest*, 2004, 125: 953-64.
28. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014. Режим доступа: [63](http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y, свободный.

</div>
<div data-bbox=)

ВЫБОР ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В УСЛОВИЯХ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

Под полиморбидностью понимают наличие нескольких патологических состояний у одного пациента. Известно, сочетание 2–5-болезней меняет классическую клиническую картину каждой патологии, чаще всего утяжеляет течение и увеличивает количество осложнений. Полиморбидность пациента диктует необходимость индивидуального подбора терапевтических схем лечения, учитывая еще и межлекарственные взаимодействия.

Ключевые слова:

полиморбидность
НПВП-гастропатия
ингибиторы протонной помпы
пантопразол

Согласно результатам исследования, выполненного в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, при обследовании более 9 тыс. женщин выявлено, что с возрастом увеличивается не только количество заболеваний в расчете на одну женщину, но и количество женщин с 3-мя и более патологиями [42]. Так, в возрасте от 20–39 лет количество пациенток с 3-мя и более заболеваниями составило 6,6%, в возрасте 40–59 лет – 12%, в возрасте 60–74 года – 33,3% ($p < 0,05$). По данным авторов этого исследования, наиболее часто совместно присутствуют артериальная гипертензия, остеохондроз, остеоартрит, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет.

Нередко побочные эффекты препаратов, а также межлекарственные взаимодействия могут стать источником нового патологического состояния и даже формировать порочный круг. Данная ситуация обуславливает необходимость поиска оптимальных терапевтических схем с минимальными лекарственными взаимодействиями.

Рассмотрим пример принятия решения в отношении выбора терапевтической схемы в конкретном клиническом случае в динамике течения патологии.

В ноябре 2014 г. пациентка С. 65 лет обратилась на приеме к гастроэнтерологу с жалобами на диспепсию и появление «темного стула», что связывает с приемом диклофенака по поводу торако- и люмбагий, деформирующего остеоартрита коленных суставов.

Патологии со стороны пищеварительной системы ранее не отмечала. Пациентка курит. Страдает ожирением (ИМТ 34,3 кг/м²).

В анамнезе у больной артериальная гипертензия 2-й степени, 2-й стадии, риск 4, ишемическая болезнь сердца

ФК 1–2. По поводу этих заболеваний получает гипотензивную терапию (иАПФ), антиангинальные препараты по требованию (нитраты), антитромбоцитарную терапию (аспирин 80 мг/сут), статины.

Страдает депрессией, в связи с чем принимает ингибиторы обратного захвата серотонина. У пациентки миома тела матки, фиброзная мастопатия. В анамнезе оперативное лечение по поводу грыжи дисков L3-L4.

У кровных родственников встречаются случаи сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС у отца), случаи дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

При обращении за помощью при проведении фиброгастродуоденоскопии были выявлены эрозии антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки с признаками остановившегося кровотечения. Быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori* положительный.

Пациентке был сформулирован **диагноз** следующим образом:

«Эрозивный гастрит и дуоденит, НПВП-индуцированные, осложненные кровотечением (от ноября 2014 г.), впервые выявленные. Нр +. Высокий риск повторных кровотечений из верхних отделов ЖКТ.»

Сопутствующая патология: ИБС, стенокардия напряжения ФК 1–2. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, высокий сосудистый риск 4.

Остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника, оперативное лечение грыжи дисков L3-L4. Остеоартрит коленных суставов. Ожирение 2-й степени. Депрессивный синдром».

Первым шагом при ведении конкретного больного должно быть определение уровня риска неблагоприятного развития или возникновения осложнений заболевания. Так, применение рискометров в отношении оценки развития серьезных кардиоваскулярных событий с учетом имеющихся факторов риска (возраст, курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение) позволило оценить риск как высокий (вероятность развития тяжелых кардиоваскулярных проявлений в ближайшие 10 лет 20–30%), что нашло отражение в диагнозе.

Одним из доказанных средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий является назначение антиагрегантной терапии – ацетилсалициловой кислоты (АСК), а также прием гипотензивных препаратов, статинов наряду с коррекцией образа жизни.

Действие АСК и НПВП реализуется благодаря ингибированию циклооксигеназы (ЦОГ). АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1 в тромбоцитах, которые не обладают способностью ресинтезировать этот фермент de novo, вследствие чего продукция тромбоксана А₂ становится невозможной в течение всего времени их циркуляции в кровеносном русле (около 10 суток).

Однако АСК редко приводит к развитию генерализованных кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями гемостаза, например гемофилией [29]. Наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с приемом АСК, является НПВП-гастропатия, наблюдающаяся у 25% больных и в 5–10% случаев являющаяся причиной отмены препарата [22]. Более опасной формой НПВП-гастропатии при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение. При приеме низких доз АСК частота подобных осложнений составляет 2–3% [32]. По данным Lanas A. и соавт. (2011), выполнивших метаанализ исследований с применением малых доз АСК, в 1,54 раза возрастал риск любых кровотечений (OR 1,54; 95%CI 1,34–1,74), в 1,55 раза – риск клинически значимых кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (OR 1,55; 95%CI 1,27–1,9), риск фатальных кровотечений достоверно не менялся [22].

При острых состояниях, сопровождаемых серьезными кровотечениями из ЖКТ, представляется обоснованным перерыв на короткое время – до остановки кровотечения – антитромбоцитарной терапии. Несмотря на отсутствие единых рекомендаций о сроках и длительности отмены АСК, терапия в основном возобновляется через 3–7 дней после отсутствия клиники повторных кровотечений [1].

Факторами риска, повышающими вероятность кровотечений из ЖКТ, являются: возраст – старше 60–65 лет; патология верхних отделов ЖКТ в анамнезе, включая язвенную болезнь, кровотечения, симптомы диспепсии/изжоги; комбинированное назначение различных НПВП, включая АСК, и других препаратов: антикоагулянтов, кортикостероидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, а также наличие хеликобактерной инфекции (*H. pylori*), высокие дозы НПВП и комбинации НПВП [4, 8, 24, 33].

В некоторых рекомендациях к факторам риска отнесены также ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, сердечная недостаточность и курение [8, 24].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВП-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление факторов риска гастропатии и назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

По результатам исследований Figueiras A. с соавт., одним из маркеров, указывающим на повышенный риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП,

в т. ч. АСК, является наличие гена CYP2C9*3 цитохрома P450, что увеличивает риск кровотечений почти в 17 раз (OR 16,92; 95% CI 4,96–57,59) для его носителей [13].

Наличие у нашей пациентки таких факторов, как возраст (старше 65 лет), осложненный анамнез по кровотечениям из ЖКТ (2014 г.), наличие хеликобактерной инфекции, прием ингибиторов обратного захвата серотонина, позволило отнести ее в группу высокого риска развития гастропатий, что также было отражено в диагнозе. Сложным представлялась и возможность полной отмены НПВП, поскольку вертебральный и суставной болевой синдром значительно снижал качество жизни и ограничивал физическую активность пациентки, что, в свою очередь, ограничивает возможность коррекции гиподинамии.

Ко второму шагу терапевтической стратегии относится попытка модифицировать факторы риска.

Необходимо настоятельно рекомендовать пациентке избегать приема НПВП внутрь для купирования болей в позвоночнике и суставах, прибегая к помощи местнодействующих невоспалительных препаратов (мази, гели, кремы). При острой необходимости целесообразно применять парацетамол, практически лишенный отрицательного влияния на слизистую оболочку ЖКТ, и рассмотреть возможность применения препаратов из группы хондропротекторов. В случае если пациентке все же требуется регулярный прием НПВП, то следует обратить внимание на высокоселективные ингибиторы ЦОГ2 (например, группу коксибов): прием возможен непродолжительным курсом и в сочетании с ИПП. Однако необходимо учитывать повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при длительном приеме селективных в отношении ЦОГ НПВП. Так, относительный риск кардиологической патологии составил 1,21 (95% CI 1,0–1,48) для лиц, принимавших НПВП более 1 года, для нефатального острого инфаркта миокарда – 1,34 (95% CI 1,06–1,70) [23]. Уменьшать негативный сердечно-сосудистый эффект от селективных НПВП будет назначение АСК.

Нередко побочные эффекты препаратов, а также межлекарственные взаимодействия могут стать источником нового патологического состояния и даже формировать порочный круг. Данная ситуация обуславливает необходимость поиска оптимальных терапевтических схем с минимальными лекарственными взаимодействиями

Активно осваиваются новые препараты в терапии суставной и вертебральной боли, минимизирующие гастроинтестинальные осложнения: NO-ассоциированные НПВП (оксид азота НПВП) обладают гастропротективным эффектом, усиливая кровоток, продукцию слизи и выделение бикарбонатов в слизистой желудка, и уменьшают выраженность нейтрофильной адгезии к эпителию слизистой; амтолметин гуацил обладает комплексом гастропротективных свойств, в т. ч. увеличивает содержание NO

в слизистой оболочке; изомерные формы НПВП (поворачивающий изомер ибупрофена) обладают меньшей гастроотоксичностью из-за укорочения времени элиминации из крови; комбинированные препараты, содержащие НПВП и гастропротектор, – синтетический аналог простагландина мизопростол; ингибиторы липооксигеназы-2, демонстрирующие антитромботический и антиагрегационный эффект с минимальными побочными эффектами со стороны ЖКТ.

Эффективным методом предупреждения осложнений со стороны ЖКТ является проведение эрадикационной терапии (уровень рекомендации А, уровень доказанности 1в согласно Маастрихтскому соглашению IV). Частота язвенных кровотечений снижается после эрадикации *Нr*-инфекции даже при отсутствии гастропротективной терапии (уровень рекомендации В, уровень доказанности 2в) [30]. Аналогичны подходы в рекомендациях американских кардиологической и гастроэнтерологической ассоциаций, Европейской гастроэнтерологической ассоциации.

Пациентке была назначена эрадикационная трехкомпонентная терапия с применением ИПП (Эманера 20 мг) 2 раза в день в стандартной дозировке, кларитромицина (Фромилид) 500 мг 2 раза (с учетом низкой резистентности *Нr* в Сибири) и амоксициллина 1 000 мг 2 раза в течение 14 дней [30, 43].

После антихеликобактерной терапии пациентке были назначены ИПП длительно. Такая комбинация (АСК + ИПП), по данным F.K. Chan, уменьшает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ в сравнении с монотерапией клопидогрелом, при одинаковой частоте кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Все многочисленные исследования и созданные на их основе рекомендации свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с НПВП/аспирин-индуцированной гастропатией/язвой в анамнезе (рис.) [1, 4, 8, 24, 33].

Следующий, третий шаг – выбор ИПП

Выбор нами препарата определялся масштабностью проведенных международных исследований (более 7 300 пациентов; клинические исследования PLUTO, VENUS, NASA1, NASA2, SPACE1, SPACE2, ASTERIX, OBERON), показавших эффективность эзомеразола в отношении как лечения, так и профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ [16, 34, 37].

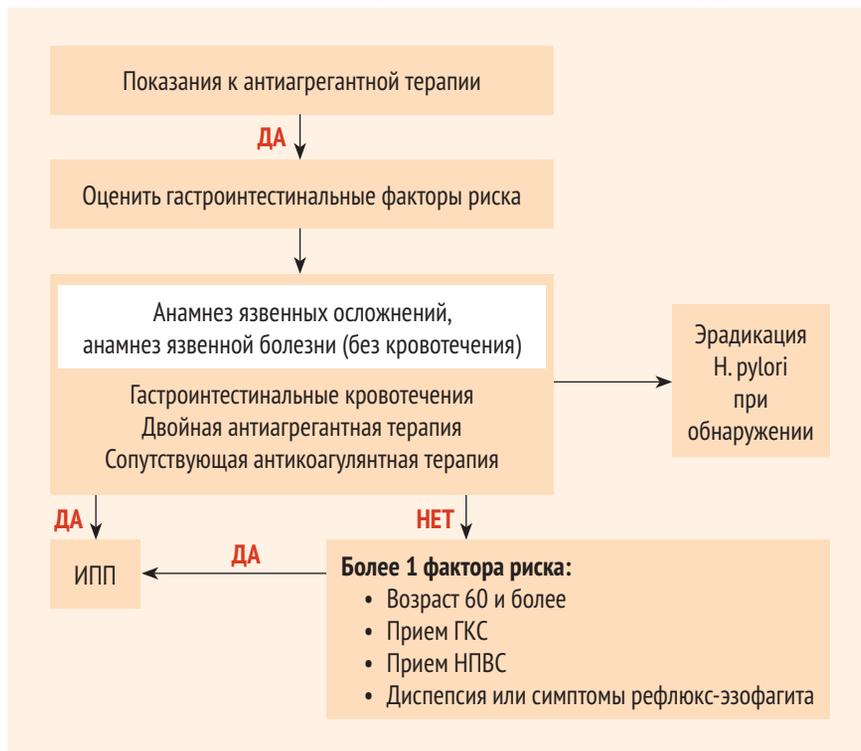
Так, в крупном международном многоцентровом (240 центров) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (OBERON, 2011 г.)

с применением эзомеразола для предупреждения язвобразования у пациентов с повышенным риском, принимающих низкие дозы АСК (75–325 мг/сут), участвовало 2 688 пациентов. Установлено, что однократный прием эзомеразола в дозах и 20, и 40 мг уменьшает риск язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе высокого риска на фоне приема АСК в кардиологических дозах практически одинаково.

Таким образом, рекомендации по терапии для больной выглядели следующим образом:

1. Возобновить прием аспирина 325 мг/сут и эзомеразола (Эманера) 40 мг 1 р/сут за 30 мин до еды (за 30 мин до завтрака).
2. Устранить возможные дополнительные факторы риска гастроинтестинальных осложнений на фоне приема кардиологических доз ацетилсалициловой кислоты:
 - a. Эрадикационная терапия в течение 14 дней:
 - ИПП (Эманера) 20 мг 2 раза в день за 30 мин до завтрака и ужина.
 - Амоксициллин 1 000 мг 2 р/сут.
 - Кларитромицин (Фромилид) 500 мг 2 р/сут.
 Возможно с добавлением висмута трикалия дицитрата 240 мг 2 р/сут
 - b. Прекращение курения.
 - c. Коррекция массы тела, активный образ жизни.
 - d. Замена ингибитора обратного захвата серотонина на другие препараты, корректирующие депрессивный синдром.
 - e. Избегать приема НПВП, при необходимости отдавать предпочтение местным формам или парацетамолу.

Рисунок. Алгоритм минимизации желудочно-кишечного кровотечения (рекомендации Американской кардиологической ассоциации) [1]



3. Регулярный прием рекомендованных гипотензивных препаратов, статинов.
4. Осуществить неинвазивный контроль эффективности эрадикации.

Эффективным методом предупреждения осложнений со стороны ЖКТ является проведение эрадикационной терапии (уровень рекомендации А, уровень доказанности 1b согласно Маастрихтскому соглашению IV). Частота язвенных кровотечений снижается после эрадикации H₂-инфекции даже при отсутствии гастропротективной терапии

В ноябре 2015 г. в связи с прогрессированием стенокардии пациентке С. было выполнено стентирование коронарных артерий, после чего больной была назначена двойная антитромбоцитарная терапия: комбинации АСК 325 мг/сут с клопидогрелом 75 мг/сут.

Подобная сочетанная терапия на протяжении одного года и более обычно рекомендуется всем больным после проведения транслюминальной коронарной ангиопластики с имплантацией стента, содержащего лекарственное покрытие [27]. Данные ряда клинических исследований – CURE [38], MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) [3], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) – доказывают возможность достоверного увеличения риска развития гастроинтестинальных осложнений в случае применения такой комбинации по сравнению с монотерапией только одним из них [2].

Возможно, у пациентов с высоким риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ может быть более безопасным использование непокрытых стентов, т. к. в этом случае применение двойной антиагрегантной терапии может быть значительно менее продолжительным. Итак, диагноз пациентки в 2015 г. после оперативного лечения сформулирован следующим образом:

«Основное заболевание: ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения, состояние после стентирования коронарных артерий (ноябрь 2015 г.).

Гипертоническая болезнь 2-й стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, высокий сосудистый риск 4.

Сопутствующая патология: Эрозивный гастрит и дуоденит, НПВП-индуцированные, осложненные кровотечением (от ноября 2014 г.). Нр – позитивный, эрадикация 2014 г. (эффективность неизвестна). Высокий риск повторных кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника, оперативное лечение грыжи дисков L3-L4. Остеоартрит коленных суставов. Ожирение 2-й степени. Депрессивный синдром».

Пациентке назначен аспирин 325 мг/с, клопидогрел (Зилт) 75 мг/сут.

На основании согласованного мнения экспертов оргкомитета ACCF/ACG/АНА основной группой гастропротективных препаратов в данной ситуации являются ИПП [1].

Ранее выполненная ретроспективная оценка нескольких исследований (с общим количеством пациентов более 20 тыс.), призванных оценить частоту острого коронарного синдрома в случае одновременного приема ИПП и клопидогрела (7,5 тыс. больных), показывает, что частота кардиоваскулярных событий увеличивается у пациентов, получающих ИПП с клопидогрелом, по сравнению с пациентами, получающими только клопидогрел [20].

Более того, терапия ИПП без приема клопидогрела не увеличивает сердечно-сосудистый риск. Полученные факты свидетельствовали о возможном негативном влиянии ИПП на антитромбоцитарную эффективность клопидогрела.

Негативный эффект комбинации клопидогрела и ИПП связан с тем, что некоторые ИПП могут ингибировать цитохром P450 2C19, изменяя фармакокинетику клопидогрела [15]. Примером может служить омепразол, который метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Исходное соединение обладает почти в 10 раз большей аффинностью к CYP2C19, чем к CYP3A4 [5]. Учитывая биотрансформацию, опосредованную изоферментами 2C19 и 3A4 системы CYP, представляется убедительным объяснение взаимодействия омепразола с другими субстратами или ингибиторами данной системы цитохрома. Омепразол и эзомепразол (чистый S-энантиомер омепразола) подвержены одинаковым метаболическим превращениям [5].

Рекомендации осторожного применения клопидогрела совместно с ИПП, в метаболизме которых преимущественно участвуют цитохром CYP2C19, опубликованы на официальном сайте FDA (Food and Drug Administration – Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, которое занимается контролем качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов и некоторых других категорий товаров) в 2009 г. [39].

Многочисленные исследования и созданные на их основе рекомендации свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с НПВП/аспирин-индуцированной гастропатией/язвой в анамнезе

17 марта 2010 г. на официальном сайте [40] European Medicines Agency (Европейского медицинского агентства – агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) размещен документ «Public statement on interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors», также не рекомендующий применение клопидогрела совместно с омепразолом и эзомепразолом из-за возможных межлекарственных взаимодействий.

Пантопризол также метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но, по сравнению с другими ингиби-

торами протонной помпы, обладает меньшей аффинностью к ферменту CYP2C19 [35].

В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе I биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопразола, 4-гидроксипантопризол, образующийся в результате воздействия системы CYP, проходит затем вторичную (фаза II) биотрансформацию посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле. Эту реакцию конъюгации, которая является относительно ненасыщаемым путем метаболизма лекарственных средств, часто расценивают как причину более низкой способности пантопразола вступать в лекарственные взаимодействия по сравнению с другими ИПП [28].

В исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев и пациентов, продемонстрировано отсутствие значимых метаболических взаимодействий при применении пантопразола в комбинации с антацидами [17], феназоном [10], кофеином [18], карбамазепином [19], цинакальцетом [31], кларитромицином [9], циклоспорином [25], диазепамом [14], диклофенаком [6], пироксикамом [7], варфарином [12] и многими другими препаратами. Таким образом, пантопризол в настоящее время является самым безопасным ИПП с позиции изученности и наличия межлекарственных взаимодействий.

Известна и широко цитируется работа David N. Juurlink с соавт., основанная на исследовании «случай – контроль», включающим 16 636 больных после острого инфаркта миокарда, показавшая увеличение риска повторного инфаркта миокарда при применении ИПП и клопидогрела (OR 1,27; 95% ДИ 1,03–1,57), за исключением пантопразола. Его назначение не увеличивало риск повторного инфаркта миокарда (OR 1,02; 95% ДИ 0,76–1,47) [11].

Пантопризол в настоящее время является самым безопасным ИПП с позиции изученности и наличия межлекарственных взаимодействий

Аналогичные данные были получены Stockl К.М. с соавт. Ретроспективное когортное исследование, включающее более 1 000 больных, показало увеличение риска госпитализации в 1,93 раза (95% ДИ 1,05–3,54) по поводу повторного острого инфаркта миокарда при применении клопидогрела и ИПП, за исключением пантопразола (OR 2,18, 95% ДИ 0,88–5,39) [36].

Таким образом, пантопризол не ингибирует цитохром P450 2C19 и не влияет на скорость метаболической активации клопидогрела, тогда как другие ИПП (омепразол и эзомепразол), ингибируя цитохром P450 2C19, уменьшают положительные (дезагрегантные) эффекты клопидогрела, замедляя его переход из пролекарства в собственную активную субстанцию [5, 21, 26].

Исходя из рекомендаций FDA, Европейского медицинского агентства, консенсуса ведущих Американских профессиональных сообществ, мы рекомендовали заме-

ну ИПП и прием пантопразола как препарата с самым низким риском лекарственных взаимодействий, что особенно важно у нашей пациентки с коморбидной патологией и приемом большого спектра разнообразных препаратов.

Итоговые рекомендации выглядели следующим образом:

1. Прием клопидогрела (Зилт) 75 мг/с с АСК 325 мг/с.
2. Пантопризол (Нольпаза) 40 мг однократно за 30 мин до завтрака.
3. Продолжение приема гипотензивных препаратов и статинов под контролем артериального давления и уровня липидов.
4. Гипотензивные препараты, статины.
5. Активный образ жизни.
6. Избегать приема НПВП.
7. Уточнить эффективность проведенной эрадикации.

Еще одним важнейшим элементом стратегии ведения больного является выбор конкретного препарата из большого перечня аналогов на нашем рынке на каждом этапе принятия решения. Назначение оригинального препарата почти всегда приветствуется, но далеко не всегда возможно в реальной клинической практике из-за высокой стоимости оригинальных препаратов, особенно в случае немолодого пациента с коморбидной патологией, требующей применения большого количества разнообразных средств. В многочисленных исследованиях показана биоэквивалентность ряда генерических препаратов, а в отношении наиболее известных – в т. ч. клиническая, что позволяет применять генерические препараты широко, в т. ч. и в высокоразвитых странах, где их доля постоянно растет. При выборе генерических препаратов мы учитываем надежность фармацевтической компании, давность и стабильность ее присутствия на рынке, контроль качества своей продукции, наличие производства, соответствующего стандартам GMP (надлежащей клинической практике). Выбирая дженерические препараты в данном случае, мы старались с учетом больших затрат на лечение коморбидного больного сделать акцент на применение препаратов фирмы КРКА практически в отношении всех назначаемых препаратов в данной ситуации (антибактериальные средства, ИПП, клопидогрел). Все они достаточно давно выпускаются компанией КРКА; заводы, расположенные как на территории самой Словении, так и на территории России, соответствуют строгим международным стандартам. В связи с применением оригинальных методик производства (например, передовая технология производства пеллет) компания неоднократно получала международные награды, свидетельствующие о большом вкладе КРКА в развитие фарминдустрии в мире. Инновационная таблетированная лекарственная форма препарата Нольпаза защищена евразийский патентом, а технология инновационного синтеза субстанции эзомепразола и производства препарата Эманера получила патентную защиту Европейского патентного ведомства. Компания активно проводит клинические постмаркетинговые исследования, касающиеся как антибактериальных средств (Фромилид), так и ингибиторов протонной

помпы (Эманера, Нольпаза и др.), клопидогрела (Зилт), в т. ч. и мультицентровые, демонстрируя высокий профиль безопасности и эффективности, в ряде случаев практически не уступающих эффективности оригинальных препаратов [41, 44].

На конкретном клиническом примере продемонстрировано, как пошагово, с учетом имеющихся в мире рекомендаций, консенсусов, необходимо принимать решение о выборе тактики ведения больного на разных этапах развития патологии.



ЛИТЕРАТУРА

- Bhatt et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *JACC.* 52, 18. 2008. October 28. 1502-1517.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006. 354 (16). 1706-1717.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 40. 1366-1374.
- Burmester G et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann. Rheum. Dis.* 2011.
- Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors Drug Safety. 2006. 29(9). 769-784.
- Bliesath H, Huber R, Steinijans VW et al. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. 34. 152-156.
- Bliesath H, Hartmann M, Maier J et al. Lack of interaction between pantoprazole and piroxicam in man. *Gut.* 2000. 47. 85.
- Chan FK et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008.
- Calabresi L, Pazzucconi F, Ferrara S et al. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in health volunteers. *Pharmacol. Res.* 2004. 493-499.
- De Mey C, Meineke I, Steinijans VW et al. Pantoprazole lacks interaction with antipyrine in man, either by inhibition or induction. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994. 98-106.
- David N, Juurlink et al. Population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009. 180(7). 715-718.
- Duursema L, Muller F.O, Schall R, et al. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995. 39. P. 700-703.
- Figueiras A. Pharmacogenomic. 2015 Nov CYP2C variants as a risk modifier of NSAID related gastrointestinal bleeding: a case-control study EMPHOGEN group.
- Gugler R, Hartmann M, Rudi J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996. P. 249-252.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. 51. P. 256-260.
- Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND et al. *Am. J. Gastroenterology* 2005. 100(5). 1028-1036.
- Hartmann M, Bliesath H, Huber R, et al. Simultaneous intake of antacids has no influence on the pharmacokinetics of the gastric H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole. *Gut.* 1994. 35 Suppl. P.76.
- Hartmann M, Zech K, Bliesath H, et al. Pantoprazole lacks induction of CYP1A2 activity in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. P.159-164.
- Huber R, Bliesath H, Hartmann M, et al. Pantoprazole does not interact with the pharmacokinetics of carbamazepine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998. P. 521-524.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Реклама



Выбери свободу

НОЛЬПАЗА®

таблетки 20 мг, 40 мг пантопразол
лиофилизат для в/в 40 мг

НОВИНКА



Новая
большая
упаковка

Эффективность и безопасность терапии Нольпазой доказана в собственном клиническом исследовании **PAN-STAR** ¹

Пантопразол (Нольпаза®) – ИПП* с наименьшим риском лекарственных взаимодействий – доказано клинически ²

Нольпаза® занимает **первое место** среди назначений гастроэнтерологами ИПП в крупнейших городах России ³

40 МГ

Среднесуточная доза пантопразола для лечения КЗЗ** ⁴

* ИПП – ингибиторы протонной помпы
** КЗЗ – кислотозависимые заболевания

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



2016-0026158 / 20511002/P/0

Д.И. ТРУХАН¹, д.м.н., профессор, А.Л. МАЗУРОВ², к.м.н.¹ Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России² Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева, Омск

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом. В статье рассмотрены актуальные вопросы диагностики и лечения лекарственных поражений печени. Одним из препаратов выбора среди гепатопротекторов при лекарственных поражениях печени является адеметионин.

Ключевые слова:

лекарственные поражения печени
диагностика, лечение
адеметионин
Гептор®

Лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, и представляют собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильного и своевременного распознавания этой патологии [1].

Лекарственные поражения печени встречаются с частотой от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 пациентов, принимающих лекарственные препараты в терапевтических дозах [2]. Распространенность лекарственных поражений печени в условиях большого разнообразия современных лекарственных средств (а также биологических активных добавок) и зачастую их неконтролируемого приема постоянно увеличивается. В Российской Федерации зарегистрировано около 5 тыс. международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов, и ¼ из них потенциально гепатотоксичны.

В отечественной литературе в последнее десятилетие большое число исследований и обзоров посвящено проблеме гепатоксичности как отдельных препаратов, так и целых фармакологических групп: амиодарон [3–5], антибиотики [6–8], статины [9–11], нестероидные противовоспалительные препараты [12–16], противотуберкулезные [17–19], противоопухолевые [20, 21], противогрибковые [22] и психотропные [23] препараты, биологически активные добавки [24, 25].

К факторам риска лекарственной гепатотоксичности относятся: возраст (старше 55 лет), женский пол, беременность, злоупотребление алкоголем, ожирение/нутрициальная недостаточность, наследственность (генетические дефекты печеночных ферментных систем), предшествующая лекарственная терапия, сопутствующие заболевания печени. Среди других заболеваний, при которых повышен

риск развития лекарственного поражения печени, выделяют ревматоидный артрит, сахарный диабет, ожирение, хроническую почечную недостаточность, ВИЧ-инфекцию и СПИД и ряд других. Отдельно целесообразно выделить фармакологические свойства лекарственных препаратов: дозу, длительность приема, липофильность, преимущественно печеночный метаболизм, полипрагмазию [26, 27].

Патогенез лекарственных поражений печени, несмотря на многочисленные исследования, нельзя считать достаточно изученным. К основным механизмам повреждения печеночной ткани относятся:

- прямое токсическое действие лекарственного препарата на гепатоциты с их последующим некрозом;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- нарушение обмена билирубина;
- сосудистые нарушения: дилатация синусов и веноокклюзия;
- иммунологические реакции по типу гиперчувствительности немедленного типа или гиперчувствительности замедленного типа.

Нередко поражение печени служит лишь одним из проявлений лекарственной болезни, захватывающей различные органы и системы.

Лекарственное поражение печени необходимо диагностировать как можно в более ранние сроки, поскольку продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть и выраженность морфологических изменений, клинических проявлений и в итоге существенно повлиять на исход заболевания в целом.

Клиническая картина лекарственных поражений печени неспецифична и включает астенический синдром, умеренную гепатомегалию (не более 2–3 см), желтуху, дискомфорт и боли в правом подреберье, кожный зуд. Лабораторная диагностика лекарственного повреждения печени основана на биохимических исследованиях крови (превышение уровня аминотрансфераз (АСАТ, АЛАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина), а также на данных УЗИ, КТ и МРТ печени, в некоторых случаях – эластографии и морфологических исследованиях биоптатов печени.

Диагностика лекарственного повреждения печени часто бывает затруднительной (обычно диагноз – исключение) и требует от врача не только необходимости тщательного сбора анамнеза пациента с развившимся заболеванием, но и хорошей ориентации в его клинических и морфологических проявлениях [25]. Основные моменты, которые необходимо учитывать при постановке лекарственного повреждения печени:

- тщательный сбор анамнеза пациента: выяснение принимаемых им препаратов, их химического строения, фармакокинетики; дозы и длительности; прием пациентом этих препаратов в прошлом
- выявление временной связи клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом лекарственного препарата
- оценка динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с отменой лекарственного препарата
- исключение других возможных причин повреждения печени (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, механическая желтуха, первичный склерозирующий холангит, тезауризмозы, гранулематозы)
- тщательная оценка состояния больного после повторного (случайного) приема препарата
- оценка морфологического исследования печеночного биоптата, часто не «вписывающегося» в рамки «классического» (нелекарственного) хронического диффузного заболевания печени.

Таким образом, в распознавании лекарственного поражения печени решающую роль играют тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания. Наиболее значимым аргументом в пользу лекарственного поражения печени является обратное развитие симптомов после отмены «подозреваемого» лекарственного препарата и возобновление симптомов после повторного назначения этого препарата.

К факторам риска лекарственной гепатотоксичности относятся: возраст (старше 55 лет), женский пол, беременность, злоупотребление алкоголем, ожирение/нутрицивная недостаточность, наследственность (генетические дефекты печеночных ферментных систем), предшествующая лекарственная терапия, сопутствующие заболевания печени

Для уточнения состояния гепатобилиарной системы и проведения дифференциальной диагностики проводится комплекс лабораторно-инструментальных исследований.

Данные биопсии печени, безусловно, во многих случаях позволяют провести различие между лекарственным поражением и другими заболеваниями. Биопсия печени показана в тех случаях, когда отмена лекарства не приводит к видимому улучшению и этиология заболевания остается неясной.

Первым шагом в лечении должна быть отмена всех лекарственных препаратов с активным печеночным

метаболизмом/клиренсом. В большинстве случаев отмена «виновного» препарата достаточно быстро приводит к существенному улучшению клинико-лабораторных данных. Но при этом следует учитывать, что необходимо продолжать длительное наблюдение больных, в особенности тех, которые получали препараты с большим периодом полувыведения, например амиодарон. Симптомы заболевания могут сохраняться даже спустя несколько месяцев после отмены препарата при развитии реакций по механизму гиперчувствительности, когда лекарство выступает в роли гаптена.

Лечение лекарственных поражений печени предполагает также щадящую диету, лечебно-охранительный режим и назначение гепатопротекторов.

В качестве препарата выбора при лекарственных поражениях печени [29–32], в т. ч. при проведении химиотерапии онкологических и гематологических заболеваний [33–37], лечении противотуберкулезными препаратами [38–40], терапии дерматомикозов [22] и в психиатрии [23] рассматривается адеметионин (S-аденозил-L-метионин).

Применение адеметионина при лекарственных поражениях печени обусловлено его многогранными эффектами, направленными на защиту печени. Препарат обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге.

Адеметионин участвует в биологических реакциях трансметилирования (донатор метильной группы) – молекула S-аденозил-L-метионина является донатором метильной группы в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов; участвует в реакциях транссульфатирования как предшественник цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования. Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. Кроме декарбоксилирования, участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом.

Адеметионин оказывает холеретическое и холекинетическое действие. Холеретическое действие обусловлено повышением подвижности и поляризации мембран гепатоцитов вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует прохождению желчных кислот в желчевыводящую систему. Адеметионин эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Способствует детоксикации желчных кислот, повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их

из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сульфатированные желчные кислоты защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазах). У пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т. ч. уровня прямого билирубина, активности ЩФ, ГГТП, аминотрансфераз. Холеретический и гепатопротекторный эффект адеметионина сохраняется до 3 мес. после прекращения лечения.

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генерическим [5]. Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [41, 42]. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [9, 43]. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. В отчете, опубликованном Ассоциацией производителей и дистрибьюторов дженериков США (GPhA), отмечено, что с 2005 г. дженерики позволили США сэкономить 1,68 трлн долл. В 2005 г. применение дженериков сократило траты американских пациентов на 87 млрд долл., а в 2014-м – более чем на 254 млрд долл. [44].

С 2005 г. в клинической практике у пациентов с патологией печени различного генеза применяется отечественный препарат адеметионина Гептор® (ЗАО «Верофарм»). Две формы выпуска препарата Гептор®: таблетки и лиофилизат д/приготовления раствора в сравнительных исследованиях – продемонстрировали схожую терапевтическую эффективность и безопасность с оригинальным препаратом адеметионина [45]. Эффективность и безопасность препарата Гептор® продемонстрирована у пациентов с лекарственными поражениями печени [36, 40] и алкогольной болезнью печени [45–49].

Приведем **клинический пример**. В областную клиническую офтальмологическую больницу поступил пациент М., 52 лет, с жалобами на нарушения зрения в виде появления цветного ореола и нечеткости контуров при ярком освещении. Из анамнеза известно, что пациент страдает ишемической болезнью сердца и рецидивирующей формой фибрилляции предсердий и на протяжении последних 6 мес. принимает амиодарон в дозе 200 мг/сут. Известно, что при приеме амиодарона часто в эпителии роговицы возникают микроотложения, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин, они обычно ограничены областью зрачка и не требуют прекращения лечения и исчезают после отмены препарата. Однако иногда они могут вызывать нарушения зрения как у данного

пациента, в виде появления цветного ореола или нечеткости контуров при ярком освещении. Поскольку в литературе описаны случаи неврита зрительного нерва/зрительной нейропатии на фоне терапии амиодароном, то при появлении нечеткости зрения или снижения остроты зрения на фоне приема амиодарона целесообразно провести полное офтальмологическое обследование, включая офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва, фундоскопию [50–51].

При биохимическом исследовании у пациента отмечено повышение общего билирубина 31,1 мкмоль/л (норма до 20 мкмоль/л); АЛАТ 96 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСАТ 88 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), ГГТП 174 МЕ/л (норма до 65 МЕ/л), ЩФ 122 ед/л (норма до 90 ед/л). Проведена консультация терапевта, в ходе которой выявлено, что пациента в течение последнего месяца беспокоит умеренно выраженный кожный зуд в области ладоней и подошв, межпальцевых складках рук и ног. Пациент связывал появление кожного зуда с посещением общественной бани, предполагая возможное заражение грибковой инфекцией. При осмотре признаков грибкового поражения кожи ладоней, подошв, межпальцевых складок не выявлено. При исследовании органов брюшной полости отмечена умеренная гепатомегалия (+2 см), при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено застойное содержимое в полости желчного пузыря и ультразвуковые признаки жирового гепатоза.

Известно, что на фоне применения амиодарона возможно развитие лекарственного стеатогепатита. Амиодарон угнетает процесс бета-окисления жирных кислот в митохондриях и нарушает процесс переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. Возможно и подавление катаболизма фосфолипидов в лизосомах, что приводит к развитию фосфолипидоза. Морфологическая картина напоминает острый алкогольный гепатит с фиброзом, однако при этом типе лекарственного поражения печени, в отличие от истинного алкогольного поражения, гиалиновые тельца Мэллори обнаруживаются преимущественно в III (периферической) зоне. Клинически чаще всего отмечается бессимптомное повышение трансаминаз и/или ферментов холестаза, возможно присоединение стойкого холестатического синдрома. Однако с течением времени стеатогепатит может трансформироваться в цирроз печени [1, 25, 28, 52, 53]. Исследование на маркеры вирусных гепатитов у пациента дало отрицательные результаты, и выявленные клинические и лабораторные изменения у пациента были расценены как лекарственный стеатогепатит, обусловленный приемом амиодарона.

Пациент консультирован кардиологом, и в связи с развитием осложнений, связанных с приемом амиодарона, а также сохраненной фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографического исследования была рекомендована отмена амиодарона с последующим переходом на пропранолол.

В комплексную терапию был включен адеметионин - препарат Гептор® в дозе 800 мг (2 таблетки) 2 раза в день

в течение 10 дней, затем прием препарата был продолжен в дозе 400 мг (1 таблетка) 2 раза в день еще в течение 3 нед. Через неделю приема препарата пациент отметил исчезновение кожного зуда. Контроль функциональных проб печени был проведен в амбулаторных условиях после месячного приема препарата Гептор®: была отмечена нормализация биохимических показателей: общий билирубин 11,9 мкмоль/л (норма до 20 мкмоль/л); АЛАТ 26 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСАТ 25 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), ГГТП 52 МЕ/л (норма до 65 МЕ/л), ЩФ 72 ед/л (норма до 90 ед/л).

В целях профилактики лекарственных поражений печени рекомендуется тщательный сбор анамнеза, кон-

троль коморбидной патологии, назначение препаратов с минимальной потенциальной гепатотоксичностью, исключение полипрагмазии, контроль биохимических маркеров повреждения печени (аминотрансфераз). В отдельных случаях (пациентам из групп высокого риска) показано профилактическое назначение гепатопротекторов, например адеметионина (Гептор®), не дожидаясь развития нарушений функций печени. Это особенно актуально в ситуациях, когда прием гепатотоксичного препарата показан пациенту по жизненным показаниям (противотуберкулезные препараты, химиотерапия при лечении онкологических и онкогематологических заболеваний).



ЛИТЕРАТУРА

- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. *Болезни печени*. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2010. 264 с.
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *РЖГТК*. 2015; 2: 41-7.
- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вести*. 2009;2: 78-83.
- Кузнецова Г.В., Герасимова Н.П., Гундобина О.С. и др. Случай лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом амидодарона у подростка 17 лет. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010;2:33-5.
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 1: 26-31
- Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *Русский медицинский журнал*. 2011; 18:1118-21
- Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач*. 2012; 2:84-8
- Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 3:207-16
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 9-16.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;1:3-15.
- Онучина Е.В., Рожанский А.А., Пошкайте И.А. Гепатотоксичность статинов: миф или реальность? *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;4:25-9.
- Шифрин О. Лекарственная гепатотоксичность и нестероидные противовоспалительные препараты. *Врач*. 2008; 9:16-8.
- Муравьев Ю.В. Диклофенаковый токсический гепатит и нимесулидовое поражение печени у одной больной. *Фарматека*. 2008;6:60-64.
- Жолобова Е.С., Гешева З.В., Конопелько О.Ю. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии. *Педиатрия*. 2009;5:154-60.
- Новиков П.И., Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Моисеев С.В. Гепатотоксичность противоревматических лекарственных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;5:56-60.
- Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*. 2014;8: 14-9.
- Аксенова В.А., Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;4:3-8.
- Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;11:25-31.
- Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;8: 48-52
- Маев И.В., Королева И.А., Вельшер Л.З. и др. Гепатотоксичность при проведении противопухоловой терапии рака молочной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2008;3:46-51.
- Карпова Г.В., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. и др. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2009;11:17-20.
- Шевяков М.А., Медведева Т.В. Лекарственные поражения печени при лечении дерматомиозов (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2012; 1:9-12.
- Сиволап Ю.П. Проблема гепатотоксичности в психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;1:29-32.
- Булаев В.М., Самылина И.А., Ших Е.В. Лекарственные растения, обладающие гепатотоксическим действием. *Фармация*. 2011; 4:49-51.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2013. 154 с.
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во ИУВ ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». 2010. 64 стр.
- Vuppalanchi R, Gotur R, Reddy KR et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014; 12(9):1550-5.
- Шульпекова Ю. Лекарственные поражения печени. *Врач*. 2010;7:13-8.
- Буеверов А.О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2007; 5:13-9.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;5:17-22.
- Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Лекарственные поражения печени. *Фарматека*. 2011; 17:75-81.
- Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарства и печень. *Фарматека*. 2013; 2:80-8.
- Ларионова В.Б., Горожанекая Э.Г., Буеверов А.О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2008; 5: 9-15.
- Королева И.А., Вельшер Л.З., Казюлин А.Н. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции. *Фарматека*. 2010;17:82-90.
- Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции. *Фарматека*. 2012; 8:37-44.
- Бабанина Н.В. Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение. *Лечащий врач*. 2013; 2: 62-4.
- Варлан Г.В., Гальцова С.Е. Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2015; 8:35-7.
- Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Оковитый С.В. Эффективность ремаскола и адеметионина при сочетании экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 4: 59-62.
- Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. Гепатотропное действие реникола и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами основного ряда в эксперименте. *Архив патологии*. 2014; 2:26-30.
- Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 9:47-52.
- Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 4: 32-6.
- Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 11:45-9.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ И ПОЛИМЕРАЗЫ

Вирусный гепатит С (ВГС) на сегодняшний день представляет важную медико-биологическую и социальную проблему и занимает доминирующее место среди вирусных гепатитов. В настоящее время в мире насчитывается более 350 млн носителей ВГС, при этом в подавляющем большинстве случаев заболевание приобретает хронический характер [1]. Инфицирование вирусом гепатита С характеризуется развитием вторичных заболеваний (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) и синдромов (лейкопения, депрессия и др.), что приводит к неблагоприятным исходам [1, 4, 6].

Ключевые слова:

*вирусный гепатит С
трехкомпонентная противовирусная терапия
ингибиторы протеазы
ингибиторы полимеразы
безинтерфероновые схемы терапии
антивирусная терапия без интерферона-альфа
и рибавирина*

Целью данного обзора является рассмотрение комплекса как «классических» средств противовирусной терапии (ПВТ), так и совсем недавно зарегистрированных лекарственных препаратов, которые сегодня вошли в стандарт терапии ВГС.

В последние 40 лет в мире происходил интенсивный поиск этиотропной терапии острых и хронических вирусных гепатитов. Во многих странах мира создавались и изучались препараты, направленные на подавление репликации вирусов гепатита и их элиминацию. В настоящее время предложено несколько групп противовирусных препаратов, обладающих доказанно высокой противовирусной эффективностью: рекомбинантные и пегилированные интерфероны-альфа, аналоги нуклеозидов, а также ингибиторы протеаз и ингибиторы полимераз, которые действуют на молекулярном уровне и обеспечивают полное торможение репликации вируса гепатита С [1, 2, 6, 7].

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (ИФН) – группа гликопротеинов с возможностью активации (депрессии) клеточных генов, в результате чего синтезируются белки, ингибирующие синтез вирусной РНК, и иммуномодулирующим эффектом – усилением экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличением активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров.

Существует 3 иммунологически различных класса ИФН: ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ. К ИФН естественного происхождения относятся лимфобластоидный и лейкоцитарный ИФН (ИФН-α), синтезируемые, соответственно, стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека, которые затем экстрагируются и очищаются, фибробластный ИФН (ИФН-β), получаемый из культуры фибробластов человека, и Т-лимфоцитарный ИФН (ИФН-γ). К искусственно синтезируемому ИФН относится подтип ИФН-α, получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии [2, 4].

«Классические» рекомбинантные ИФН, синтезированные в последней четверти XX в., разделяют на ИФН-α-2a (коммерческое название препарата: Роферон А; Hoffmann la Roche LTD, Швейцария), ИФН-α-2b (Интрон А; Merck & Co., Inc., США; Альтевир; «Биопроцесс», Россия), ИФН-α-2c, а также лимфобластоидный ИФН-α-n1 (Веллферон; GlaxoSmithKline, Великобритания). Все эти препараты вводятся обычно в режиме малых доз – 3 000 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Благоприятными в прогностическом отношении факторами у больных хроническим ВГС при проведении ИФН-терапии являются: небольшая длительность заболевания (менее 5 лет), молодой возраст (менее 45 лет), генотип ВГС – «не первый» или «не четвертый», IL28B – CC (цитозин-цитозин), отсутствие гистологических признаков цирроза печени (стадии фиброза F0-F3), низкий уровень аминотрансфераз сыворотки крови (не более 3 норм), низкое содержание железа в ткани печени (менее 650 мкг/г нативной массы) и нормальные цифры сывороточного железа (17–22 мкмоль/л) [1, 3, 4].

На рубеже тысячелетий, в 2000 г., в клиническую практику вошли конъюгированные препараты ИФН-α пролонгированного действия – ПЕГ-ИФН-α (коммерческие названия препаратов: Пегасис; Hoffmann la Roche LTD, Швейцария; ПегИнтрон; Merck & Co., Inc., США и др.). Пегасис – препарат ПЕГ-ИФН-α-2a, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля с общей молекулярной массой 40 000 Да, ПегИнтрон – препарат ПЕГ-ИФН-α-2b, объеди-

ненный с молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 12 000 Да.

Появление ПЕГ-ИФН-α достоверно повысило устойчивый вирусологический ответ (УВО) при лечении вирусных гепатитов [1, 2, 6]. Объединение молекулы ИФН-α с молекулой полиэтиленгликоля привело к увеличению периода полувыведения данных препаратов за счет снижения скорости клиренса. В результате увеличилась длительность действия и уменьшились колебания концентрации ПЕГ-ИФН-α в крови, что способствует повышению их противовирусной активности. Важное преимущество современных ПЕГ-ИФН-α перед короткоживущими рекомбинантными ИФН-α – возможность их использования при циррозах печени [6]. Кроме того, ПЕГ-ИФН-α обладают меньшей антигенностью, они могут применяться у больных с кардиологическими заболеваниями, нарушениями функции почек и гемоглобинопатиями [1, 6]. При использовании ПЕГ-ИФН-α доза препарата рассчитывается с учетом веса каждого пациента. Введение осуществляется подкожно в средней дозе 1,5 мкг/кг массы тела (при весе пациента 70 кг) один раз в 7 дней в течение 6–12 месяцев [1, 2, 4, 6].

На фоне проводимой терапии всеми типами ИФН-α наблюдаются побочные эффекты. Часто отмечается гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головные боли, миалгии), развивающийся в первые недели лечения. Кроме того, наблюдаются лейкопения, тромбоцитопения (менее $70 \times 10^9/\text{л}$), слабость, развитие тиреотоксикоза, депрессивных состояний [1, 6].

Рибавирин применяется только в комбинированной терапии с ИФН-α и (или) с ингибиторами протеазы и полимеразы, что значительно усиливает противовирусный эффект, особенно у больных, «неответивших» на предыдущие курсы ПВТ, а также у пациентов, у которых не удалось добиться стойкого эффекта после проведения ПВТ в прошлом

Оценка эффективности ИФН-терапии проводится в соответствии с тестами контроля за лечением хронического вирусного гепатита: устранением маркеров фазы репликации вируса гепатита С, морфологическим изменением ткани печени по данным биопсии и эластографии печени до и после курса лечения, нормализацией уровня трансаминаз [1, 4].

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

Аналоги нуклеозидов – это группа средств, проявляющих свое действие в отношении генома вирусов гепатита.

Рибавирин – это аналог гуанозина, который вызывает торможение РНК-полимеразы вируса и не прямое торможение синтеза протеина. Он оказывает вирусостатическое действие в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов. В одной капсуле рибавирина содержится 200 мг действующего вещества. Доза препа-

рата зависит от веса пациента и составляет от 800 до 1 200 мг/сут. Препарат принимается дважды в сутки перорально в течение 12–24–48 недель. Рибавирин является токсичным препаратом. Среди его побочных эффектов гемолиз эритроцитов, головокружение, тошнота, депрессия. Кроме того, даже длительная монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса. Поэтому рибавирин применяется только в комбинированной терапии с ИФН-α и (или) с ингибиторами протеазы и полимеразы, что значительно усиливает противовирусный эффект, особенно у больных, «неответивших» на предыдущие курсы ПВТ, а также у пациентов, у которых не удалось добиться стойкого эффекта после проведения ПВТ в прошлом [1, 4, 7]. До последнего времени использовались лицензированные схемы лечения пациентов с «не первым» и «не четвертым» генотипами HCV-инфекции в виде комбинации ПЕГ-ИФН-α (или рекомбинантного ИФН-α) в сочетании с рибавирином [1]. Например, рекомбинантный интерферон-альфа – 3 млн МЕ x 3 раза в неделю п/к + рибавирин 800–1 200 мг/сут в два приема перорально в течение 24 недель. После курса лечения у 76% больных наблюдался УВО, снижалась активность АЛТ и уменьшался воспалительно-некротический процесс по данным пункционной биопсии печени и данным эластографии печени [1]. Для лечения 1-го или 4-го генотипа вирусного гепатита С до недавнего времени в качестве «золотого стандарта» применялась комбинированная терапия ПЕГ-ИФН-α ПегИнtron в дозе 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в сочетании с рибавирином > 10,6 мг/кг (800–1 200 мг/сут) перорально ежедневно в течение 48 недель либо сочетание *пэгинтерферон альфа-2а + рибавирин* по той же схеме [1, 2]. УВО у пациентов с 1-м генотипом вирусного гепатита С наблюдался в 53% [1]. Таким образом, до начала использования в клинической практике новых классов противовирусных препаратов – ингибиторов протеазы и ингибиторов полимеразы – именно 1-й, а также 4-й генотипы HCV-инфекции ухудшали прогноз лечения [7].

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ И ПОЛИМЕРАЗЫ

Детальное изучение биологической структуры вируса гепатита С позволило выделить ряд целевых мишеней – белков, принимающих участие в механизмах репликации вируса. Среди этих белков-мишеней ключевыми оказались протеаза NS3/NS4A, а также полимеразы NS5A и NS5B вируса гепатита С.

Ингибиторы протеазы NS3/NS4A являются основой для этиотропной терапии вирусного гепатита С. Протеаза NS3/NS4A необходима для репликации вируса при посттрансляционной обработке. Ингибиторы протеазы проникают в инфицированные вирусом клетки и блокируют активность вирусного фермента протеазы, препятствуя расщеплению вирусного белка на структурные компоненты, необходимые ВГС для образования новых копий.

Ингибиторы полимеразы оказывают воздействие на вирусные белки. Белок NS5A принимает участие в репликации ВГС, являясь компонентом репликационного комплекса. Подавление его активности приводит к подавле-

нию активности вируса гепатита С. Фермент NS5B имеет в высокой степени схожую структуру при всех генотипах ВГС, благодаря чему является идеальной мишенью для лекарственной терапии. Ингибиторы полимеразы можно разделить на два класса: аналоги нуклеозидов/нуклеотидов и нуклеозидные ингибиторы.

Разработка системы субгеномной репликации позволила создать препараты прямого действия, направленные на этиотропное лечение ВГС [8].

Детальное изучение биологической структуры вируса гепатита С позволило выделить ряд целевых мишеней – белков, принимающих участие в механизмах репликации вируса. Среди этих белков-мишеней ключевыми оказались протеаза NS3/NS4A, а также полимеразы NS5A и NS5B вируса гепатита С

Наступление эры препаратов прямого противовирусного действия – ингибиторов протеазы и полимеразы в корне изменило ситуацию с резистентными к ПВТ генотипами вирусного гепатита С и резко повысило УВО у данной категории пациентов. Уже сегодня в США, Евросоюзе и ряде стран Тихоокеанского региона разрешены к применению несколько высокоэффективных схем лечения гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы без использования интерферонов и рибавирина. Замещение препаратов «классической схемы» новыми средствами сократило сроки лечения, значительно уменьшило число побочных эффектов ПВТ, позволив проводить терапию пациентам с циррозами печени, а также с трансплантированной печенью [7].

Первое поколение препаратов группы ингибиторов протеаз прошло регистрацию в 2011 г. Это были препараты боцепревив и теллапревив, которые зарегистрированы и в России.

Боцепревив является ингибитором протеазы NS3 вируса гепатита С. Ковалентно, но обратимо он связывается с активным серином (Ser139) протеазы NS3 с помощью функциональной группы альфа-кетоамида, тормозя репликацию вируса в клетках-хозяевах, инфицированных ВГС. Боцепревив применяется для лечения 1-го генотипа хронического ВГС в комбинации с ПЕГ-ИФН-α и рибавирином у взрослых пациентов, которые лечатся впервые, или у тех, у кого терапия оказалась неэффективной, при отсутствии декомпенсации функции печени. Схема лечения: по 4 капсулы (800 мг) 3 раза в день во время еды. Суточная доза боцепревива составляет 2 400 мг, т. е. 12 капсул по 200 мг. Препарат присоединяют к двойной ПВТ на пятой неделе лечения. Длительность лечения зависит от вирусологического ответа на 8, 12 и 24-й неделе ПВТ. Если у пациента уровень РНК ВГС на 12-й неделе ПВТ больше или равен 100 МЕ/мл либо обнаруживается на 24-й неделе ПВТ, нужно завершить лечение [8;9].

Теллапревив – ингибитор сериновой NS3/4A-протеазы вируса гепатита С, которая необходима для репликации

вируса. Применяется для лечения 1-го генотипа хронического ВГС у взрослых пациентов, в т. ч. с компенсированным циррозом печени, а также имевших рецидив на терапию или не имевших ответа на предыдущую ПВТ. Схема лечения: 6 таблеток по 375 мг в 3 приема перорально ежедневно (2 250 мг/сут). Теллапревив следует назначать в комбинации с ПЕГ-ИФН-α и рибавирином в течение первых 12 недель терапии. При достижении отрицательной РНК ВГС в дальнейшем терапия интерферонами и рибавирином должна быть продолжена в течение еще 12 недель. При положительной РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях лечения, а также при циррозах печени терапия интерферонами и рибавирином продолжается еще на протяжении 36 недель [10].

Появление «три-терапии» позволило увеличить частоту УВО у первичных больных до 79%, у больных с нулевым ответом – до 41%, у больных с частичным ответом – до 61% и у больных с рецидивом – до 86%. Крайне важно отметить, что тройная терапия позволила в ряде случаев снизить продолжительность лечения с 48 до 24 недель [8–10].

Однако препараты боцепревив и теллапревив нельзя применять в качестве монотерапии или только с ПЕГ-ИФН-α, или только с рибавирином. При проведении тройной терапии с боцепревивом и теллапревивом у больных было выявлено значительное увеличение частоты нежелательных явлений, в особенности таких как анемия, сыпь и др., что послужило причиной прерывания ПВТ или увеличения затрат на лечение дополнительными дорогостоящими препаратами (эритропоэтины).

Недостатками тройной терапии также следует считать длительность терапии не менее 48 недель у всех больных с нулевым ответом и циррозом печени, а также у части больных с рецидивом, не ответивших на тройную терапию, и то, что пациенту приходится принимать в день большое число таблеток. Сегодня первое поколение ингибиторов протеаз заменено в новейших стандартах лечения, утвержденных в США, Евросоюзе и Японии, вторым поколением ингибиторов протеазы.

Появление второго поколения ингибиторов протеаз позволило значительно уменьшить дозировку действующего вещества, что сократило побочные эффекты и увеличило УВО.

Препарат симепревив, зарегистрированный в России, ингибирует протеолитическую активность рекомбинантных протеаз вируса гепатита С генотипов 1a и 1b NS3/4A. Симепревив в сочетании с ПЕГ-ИФН-α и рибавирином используется в течение первых 12 недель лечения у взрослых пациентов с 1-м генотипом ВГС с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение было неэффективным. Симепревив нельзя применять в виде монотерапии. Схема лечения: 1 капсула (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды ежедневно в течение 12 недель. У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной «три-терапии» с препаратом симепревив лечение ПЕГ-ИФН-α и

рибавирином должно быть продолжено еще в течение 12 недель (общая продолжительность ПВТ 24 недели). У больных с неэффективностью предшествующей терапии (отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной «три-терапии» с препаратом симепревив лечение ПЕГ-ИФН-α и рибавирином продолжают еще в течение 36 недель (общая продолжительность терапии 48 недель).

Частота УВО «три-терапии» с симепревивом составляет в разных группах больных от 80 до 91%, а в группе с циррозом печени – от 60 до 80%.

К ингибиторам полимеразы относится препарат софосбувир. Препарат применяется для лечения хронического ВГС в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов, подавляя репликацию ВГС. В настоящее время нуклеозидный ингибитор РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С софосбувир в сочетании с другими антивирусными препаратами входит в состав основных рекомендуемых схем в соответствии с европейскими и американскими протоколами лечения ВГС, а также протоколами ВОЗ. Препарат софосбувир применяется в сочетании с рибавирином, если у пациента диагностирован ВГС 2-го и 3-го генотипов, либо с рибавирином и ПЕГ-ИФН-α, если пациент страдает ВГС 1-го и 4-го генотипов. Рекомендованная доза – 1 таблетка (400 мг) один раз в день во время еды.

У взрослых пациентов ВГС с генотипом 1 и 4, которые ранее не получали какую-либо ПВТ, уровень излечения «три-терапией» с включением в нее препарата софосбувир составил 90%.

При ВГС генотипа 5 или 6 применяется комбинация *софосбувир + ПЕГ-ИФН-α + рибавирин* более 12 недель. Схема действует и для пациентов с совместной инфекцией гепатита С и ВИЧ. Длительность терапии может быть увеличена до 24 недель, особенно у пациентов с одним или несколькими факторами риска – прогрессирующим фиброзом печени, высокой исходной вирусной нагрузкой, черной кожей, отсутствием в прошлом ответа на ПВТ рибавирином и ИФН-α.

Появление «три-терапии» позволило увеличить частоту УВО у первичных больных до 79%, у больных с нулевым ответом – до 41%, у больных с частичным ответом – до 61% и у больных с рецидивом – до 86%. Крайне важно отметить, что тройная терапия позволила в ряде случаев снизить продолжительность лечения с 48 до 24 недель

Тем не менее, чтобы достичь эффективного лечения без интерферона на основе софосбувира, нужно добавлять к нему ингибитор протеазы NS5A (Ledipasvir или Daclatasvir) [7, 11, 12].

Комбинированный препарат, содержащий ингибитор NS5B полимеразы софосбувир (400 мг) и ингибитор NS5A ледипасвир (90 мг), представляет собой первый в мире комбинированный препарат для терапии 1-го генотипа

хронического ВГС без пегилированного интерферона и рибавирина, который включает ингибитор полимеразы NS5A ледипасвир в дозе 90 мг и нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B софосбувир в дозе 400 мг. Добавление в комбинацию к софосбувиру ингибитора полимеразы NS5A ледипасвира позволило эффективно бороться даже против штаммов вируса гепатита С с пониженной чувствительностью к софосбувиру. Прием данного препарата: 1 раз в день внутрь вне зависимости от приема пищи в течение 12 недель. Данная комбинация позволяет добиться у пациентов с 1-м генотипом ВГС, ранее не предпринимавших попыток терапии, УВО в 96% случаев. Добавление к терапии рибавирина не оказывало влияния на увеличение частоты ответов на лечение, но увеличивало побочные эффекты (клинические исследования ION, n = 1 518). В группах, где применялся рибавирин, наиболее частыми побочными эффектами были утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница. Анемия, которая является распространенным побочным эффектом, связанным с рибавирином, отмечалась у 0,5% пациентов в группах без рибавирина против 9,2% пациентов в группах с приемом рибавирина. Результаты ION-исследований показывают, что этот простой, безопасный и короткий курс противовирусной терапии с режимом одноразового приема препарата софосбувир/ледипасвир может обеспечить высокие показатели эффективности лечения среди пациентов с генотипом 1 ВГС, устраняя необходимость использования как интерферона, так и рибавирина [11, 12].

Даклатасвир – это ингибитор полимеразы вирусного белка NS5A, который используется при репликации вируса гепатита С внутри гепатоцитов и, таким образом, препятствует поступлению вируса из зараженных клеток печени в кровь. Препарат даклатасвир предназначен для лечения гепатита С (генотипы вируса 1, 2, 3 и 4) в комбинации с другими лекарственными средствами. В настоящее время даклатасвир применяется вместе с препаратом софосбувир, с препаратом асунапревир и с препаратами ПЕГ-ИФН-α + рибавирин.

Препарат оказывает одинаковое выраженное противовирусное действие как при ВГС генотипа 1, так и при ВГС генотипа 4. Через 12 недель, после того как пациенты с 1-м или 4-м генотипом ВГС без цирроза, для которых терапия даклатасвиром была первичной, прошли курс лечения, у 90% из них отмечается УВО. Среди пациентов, уже проходивших ранее курс лечения от гепатита С ПЕГ-ИФН-α и рибавирином (и не получивших УВО ранее), через 12 недель после проведенной терапии УВО был выявлен в 82% случаев. У пациентов с 1, 3 или 4-м генотипом ВГС и сопутствующим циррозом или уже проходивших безуспешную ПВТ лечение даклатасвиром рекомендовано в течение 24 недель.

Даклатасвир применяется по одной таблетке в день внутрь в установленной дозе 30 или 60 мг. Препарат всегда должен применяться в комплексе с другими лекарственными средствами. Курс лечения продолжается от 12 до 24 недель.

В 2015 г. в Японии одобрена новая комбинированная терапия без применения препаратов ПЕГ-ИФН-α и рибавирина.

вирина, предназначенная для лечения пациентов с 1-м генотипом ВГС. В ее состав входят препараты даклатасвир и асунапревир – ингибитор протеазы NS3 компании Bristol-Myers Squibb. По результатам клинических исследований 87,7% у пациентов с ВГС 1-го генотипа, ранее не проходивших ПВТ, на 24-й неделе лечения был достигнут УВО. Среди тех больных, что ранее получали ПЕГ-ИФН-α и рибавирин, такое лечение оказалось неэффективным, или у пациентов была отмечена непереносимость препаратов. УВО был зафиксирован в 82% случаев. Данная безинтерфероновая терапия препаратами даклатасвир и асунапревир подходит также для больных с компенсированным циррозом печени.

Сегодня первое поколение ингибиторов протеаз заменено в новейших стандартах лечения, утвержденных в США, Евросоюзе и Японии, вторым поколением ингибиторов протеазы. Это позволило значительно уменьшить дозировку действующего вещества, что сократило побочные эффекты и увеличило УВО

В США и ЕС также зарегистрирована и одобрена комбинация препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир производства компании AbbVie. Это полностью пероральная схема лечения, не требующая применения интерферонов. Данная комбинация предназначена для лечения вирусного гепатита С генотипа 1, в т.ч. у пациентов с компенсированным циррозом печени, у пациентов, находящихся на заместительной терапии, у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ-1 и у паци-

ентов, которые перенесли пересадку печени. Кроме того, этот комбинированный препарат одобрен для использования в комбинации с рибавирином у пациентов с генотипом 4. Комбинация содержит три новых противовирусных препарата – омбитасвир, ингибитор NS5A (25 мг), паритапревир, ингибитор протеазы NS3/4A (150 мг), усилимый 100 мг ритонавира (в одной таблетке) для приема 1 раз в день, а также дасабувир, нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B (250 мг) для приема два раза в день без рибавирина или с рибавирином.

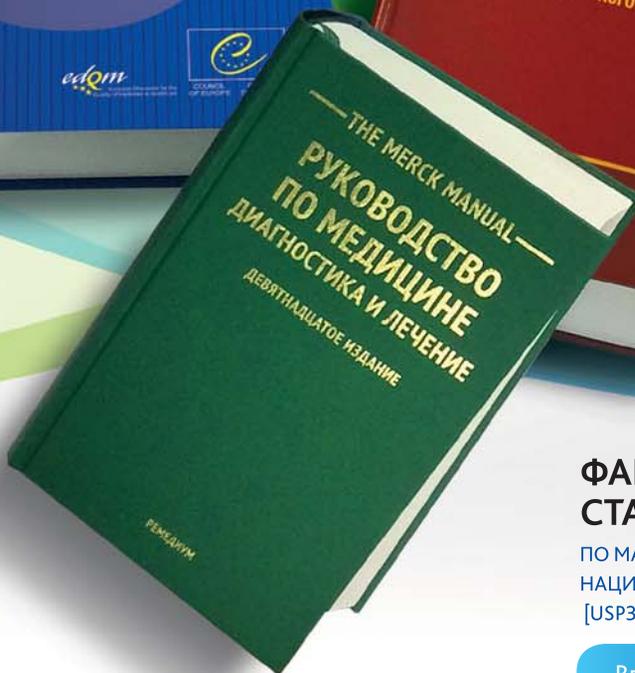
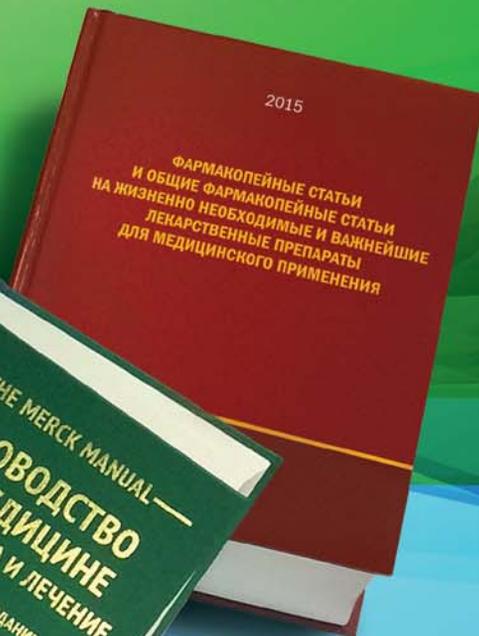
На сегодняшний день одобрена и проходит регистрацию еще одна высокоэффективная комбинация препаратов «МК-2» без использования интерферонов и рибавирина производства компании Merck & Co., США. Она названа «прорывом в терапии» ВГС 1-го и 4-го генотипов. Режим «однотаблеточной» комбинированной терапии ВГС, включающей ингибитор протеазы NS3/4A grazoprevir/элбасвир в дозе 100 мг вместе с ингибитором полимеразы NS5A элбасвир в дозе 50 мг один раз в день у ранее не проходивших ПВТ пациентов с хроническим ВГС 1-го, 4-го генотипа и 6-го генотипа без цирроза или с циррозом, а также с хроническим ВГС 1-го генотипа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, продемонстрировал более чем 90%-ную эффективность по УВО после 12 недель лечения [13–16]. Интересно, что пациенты с ВГС 1-го и 4-го генотипов, получавшие только таблетку grazoprevir/элбасвир, достигли УВО после 12 недель лечения в 98% случаев. В другой группе пациентов, где в схеме терапии grazoprevir/элбасвир дополнительно использовался рибавирин, УВО спустя 12 недель лечения был достигнут лишь в 93% случаев [14–17].



ЛИТЕРАТУРА

1. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Мед, 2014. 160 с.
2. Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Мязин Р.Г. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе. *Гепатол.*, 2004, 4: 42–48.
3. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных с хроническим гепатитом С. *Росс. журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт.*, 2000, 3: 32–36.
4. Павлов Ч.С. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии. *Клинические перспективы гастроэнт., гепатол.*, 2001, 3: 2–6.
5. Ge D et al. Treatment of chronic hepatitis C: IDEAL Results. *Nature*, 2009, 461: 399–401.
6. Chou R, Carson S, Chan B. Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials. *J. Viral Hepat.*, 2008, 15: 551–570.
7. Agherno A. Modern schemes of treatment chronic viral hepatitis C today. *Hepatology International*. 2015. Vol. 9, Suppl. 1. Conference Abstracts 24th Annual Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). March 12–15, 2015, Istanbul, Turkey. Abstract 39.
8. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011 Mar. 31, 364(13): 1195–206.
9. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011 Mar. 31, 364(13): 1207–17.
10. FDA Approves Incivek (telaprevir) for People with Hepatitis C. Vertex Press Releases, May 23, 2011.
11. Gilead Reports Interim Data From Phase 2 LONESTAR Study. Press Releases, May, 11, 2013.
12. Gilead Announces SVR12 Rates From Three Phase 3 Studies Evaluating a Once-Daily Fixed-Dose Combination of Sofosbuvir and Ledipasvir for Genotype 1 Hepatitis C Patients. Press Releases, December 14, 2012.
13. A. Chen. Merck Gets Breakthrough Designation for Hepatitis C Drugs. Grazoprevir, elbasvir have high cure-rate in mid-stage clinical trials. *The Wall Street Journal, Business*, 2015, April, 8.
14. European Commission Approves Bristol-Myers Squibb's Daklinza (daclatasvir) Across Multiple Genotypes for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. Bristol-Myers Squibb news. August, 27, 2014. <http://news.bms.com>.
15. Lawitz E, Gane EJ, Pearlman B et al. Efficacy and safety of MK-5172 and MK-8742 +/- ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected patients with cirrhosis or previous null response: Final results of the C-WORTHY Study (Parts A and B). American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7–12, 2014. Abstract 196.
16. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA et al. C-SWIFT: MK-5172 + MK-8742 + sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, with and without cirrhosis, for durations of 4, 6, or 8 weeks. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7–12, 2014. Abstract 201.
17. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.*, 2015 April, 24. doi:10.7326/M15-0785.

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАПОРОВ

Под запором в настоящее время понимают хроническую задержку опорожнения кишечника более чем на 48 часов, сопровождающуюся затруднением дефекации, чувством неполного опорожнения с отхождением малого количества кала (менее 100 г) повышенной плотности. Запор наблюдается у 10–20% населения мира независимо от возраста и социальной принадлежности, 70% больных составляют женщины. До 30% детей в возрасте от 6 до 12 лет в настоящее время страдают запорами. Необходимо отметить гетерогенность патологических механизмов хронических запоров, что важно учитывать при назначении адекватного лечения.

Ключевые слова:

нарушения двигательной функции кишечника
запоры, классификация
диагностика, лечение
слабительные препараты
Слабилен

Нарушения двигательной функции кишечника, способствующие возникновению запоров, могут быть вызваны многими причинами. Прежде всего, это разнообразные неврогенные факторы. К ним относится т. н. вегетативная дисфункция, представляющая собой расстройство деятельности вегетативного отдела нервной системы, регулирующей функции внутренних органов. Это происходит под влиянием психического перенапряжения, конфликтных ситуаций, депрессии, страхов, при длительных нарушениях режима дня, отдыха и др. К факторам, вызывающим запор с участием нервных механизмов, относятся также рефлекторные воздействия на кишечник со стороны различных органов, прежде всего желудка и желчных путей.

При заболеваниях желез внутренней секреции (щитовидной железы, надпочечников и др.) в связи с усилением или ослаблением гормонального влияния на движение кишечника могут возникать запоры.

Расстройства кровообращения в сосудах кишечника при атеросклерозе и других сосудистых заболеваниях сказываются на перистальтике кишечника и вызывают запоры.

Недостаточная физическая активность (гиподинамия) способствует торможению двигательной функции кишечника и появлению запоров, особенно у пожилых и старых людей.

Отдельно следует остановиться на лекарствах, некоторые из которых способны вызывать запоры, особенно при длительном их употреблении. В наибольшей степени это присуще атропину, различным наркотическим средствам, некоторым противосудорожным препаратам (дифенин),

натрия гидрокарбонату (питьевая сода). Могут вызвать запоры психотропные препараты (транквилизаторы, антидепрессанты), некоторые мочегонные, препараты железа, алюминия гидроксид (Алмагель).

Нарушениям ритма дефекации способствуют позднее вставание, утренняя спешка, работа в различные смены, изменения привычных условий жизни и труда. Подавляют позывы антисанитарные условия в туалетах, иногда чувство ложного стыда и др.

Причиной запоров часто являются воспалительные заболевания кишечника. Создают препятствие для продвижения кала по толстой кишке опухоли, сужения кишки в связи с образованием в ней рубцов.

Классификация запоров представлена следующими позициями:

1. Первичный запор (при заболеваниях кишечника):

а. Функциональный запор (или привычный):

- ректальный запор (дисхезия) – резкое ослабление или исчезновение рефлекса дефекации;
- кологенный запор – замедление кишечного пассажа химуса как проявление дискинетических нарушений при синдроме раздраженной кишки.

б. Органический запор. Развивается при структурных поражениях кишечника:

- колит;
- дисбактериоз кишечника;
- трещина заднего прохода, геморрой, криптит, папиллит;
- рубцовые изменения толстой кишки;
- опущение промежности и выпадение слизистой оболочки прямой кишки;
- рак и доброкачественные опухоли кишечника;
- удлинённая толстая кишка;
- идиопатический мегаколон и другие заболевания.

2. Вторичный запор (вызван внекишечными причинами):

а) рефлекторный (при язвенной болезни, холецистите, нефролитиазе, гинекологических заболеваниях и т. д.),

б) при заболеваниях эндокринной (микседема, сахарный диабет и др.) и нервной системы (заболевания спинного мозга, паркинсонизм и др.),

в) метаболический и токсический (порфирии, отравление свинцом, холинолитики, ганглиоблокаторы, препараты железа, мочегонные, седативные и другие лекарства),
 г) мышечный запор вызван состояниями, приводящими к поражению мышц (диафрагмы, брюшной стенки, ануса), участвующих в пассаже каловых масс и акте дефекации: миопатии, склеродермия, эмфизема легких и другие болезни,
 е) психогенный.

3. Идиопатический запор:

Патофизиология запора в конечном итоге связывается с уменьшением объема фекальных масс, достигающих ампулы прямой кишки, или с расстройством акта дефекации, затрудняющим удаление фекалий.

При заболеваниях желез внутренней секреции (щитовидной железы, надпочечников и др.) в связи с усилением или ослаблением гормонального влияния на движения кишечника могут возникать запоры

Диагностический поиск при запорах должен включать два этапа:

1-й этап нацелен на исключение органической патологии толстой кишки. В него входит общеклиническое исследование, пальцевое исследование толстой кишки и ректороманоскопия, ирригоскопия и/или колоноскопия, осмотр гинеколога для женщин и уролога для мужчин.

2-й этап направлен на уточнение типа моторных нарушений кишки, выявление сопутствующей патологии и включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости, измерение времени транзита (пассаж бария, проба с карболеном, радиоизотопные методы) и определение типа нарушения моторики кишки, лабораторную диагностику, исследование микрофлоры кишечника, при необходимости психоневрологическое обследование.

Лечение запора является важной задачей медицины, поскольку с ним связана возможность развития или усугубления тяжести течения ряда заболеваний и патологических состояний.

Соблюдение определенных требований к составлению пищевого рациона больного с запором играет огромную роль в его лечении.

Опорожнению кишечника способствуют: черный хлеб, сырые овощи и фрукты, сухофрукты, хлеб, содержащий значительное количество отрубей («Здоровье», «Барвихинский»); крупы (гречневая, ячневая, овсяная); мясо с большим количеством соединительной ткани; соленья, маринады, сельдь; копчености, закусочные консервы; безалкогольные напитки (минеральные воды, лимонад, соки), пиво, квас, сметана, сливки; сладкие блюда, кисели; кисломолочные продукты (простокваша, однодневный кефир), белые виноградные вина.

Задерживают опорожнение кишечника продукты, содержащие танин: сушеная черника, крепкий черный чай, какао, натуральные красные вина (кагор и др.); пища

в протертом виде, вещества вязкой консистенции (слизистые супы, протертые каши, особенно манная и рисовая).

При составлении пищевого рациона для больных, страдающих запорами, следует учитывать содержание пищевых волокон в продуктах. Больным с запором и жалобами на вздутие живота ограничивают или даже исключают из рациона продукты, богатые пищевыми волокнами. Исключают вызывающие повышенное газообразование блюда из бобов, капусты, щавеля, шпината и др. Из фруктовых соков не рекомендуются яблочный, виноградный.

При спастических запорах диета, богатая пищевыми волокнами, может вызвать усиление болей. В подобных случаях на первых порах применяют диету с низким содержанием пищевых волокон. Для уменьшения и последующей ликвидации спазмов кишечника назначают антиспастические лекарства (дицетел, спазмомен, бускопан), затем постепенно добавляют в пищу продукты, содержащие клетчатку нежной, а впоследствии более грубой консистенции. Так как сливы содержат органические кислоты, способствующие опорожнению кишечника, то, несмотря на сравнительно невысокое содержание в них волокон (0,5 г на 100 г), больным с запором рекомендуют чернослив.

Важно сбалансировать водный баланс. Больной должен выпивать в сутки примерно 1,5–2 л жидкости. Прием достаточного количества жидкости очень полезен, т. к. вследствие замедленной эвакуации каловых масс из кишечника происходит их высыхание, что, в свою очередь, затрудняет их продвижение по толстой кишке. Пищу необходимо принимать не реже 5 раз в день. Недопустимы большие перерывы между приемами пищи. Эвакуаторную функцию кишечника усиливает прием отрубей. Нельзя забывать про соблюдение активного двигательного режима. Физические упражнения стимулируют двигательную активность кишечника, укрепляют мышцы брюшной стенки, повышают тонус всего организма, благоприятно действуют на нервно-психическую сферу. Стимулирует перистальтическую активность минерализованная вода, при спастическом варианте запора ее можно использовать в теплом виде.

Лечение запора является важной задачей медицины, поскольку с ним связана возможность развития или усугубления тяжести течения ряда заболеваний и патологических состояний

При лечении запоров не следует пренебрегать лекарственными травами (фитотерапия). Содержащиеся в травах биологически активные вещества в их природных соотношениях при длительном применении могут оказывать более физиологичное действие, чем отдельные их ингредиенты в патентованных лекарственных препаратах. К лекарственным растениям, оказывающим послабляющее действие, относятся:

■ лист сенны остролистной (кассия остролистная, александрийский лист),

- кора крушины ольховидной,
- плод жостера (крушина слабительная),
- корень ревеня тангутского,
- ламинария сахаристая (морская капуста),
- корень и корневище солодки голой,
- трава укропа огородного,
- корни щавеля конского,
- листья столетника,
- стебли горца почечуйного,
- стебли золототысячника зонтичного,
- корни стальника полевого и др.

Так как при запорах часто наблюдается вздутие живота, то полезен прием ветрогонных трав. Этим свойством обладают цветочные корзинки ромашки аптечной, трава укропа огородного, плоды тмина обыкновенного, корень зори лекарственной.

Физические упражнения стимулируют двигательную активность кишечника, укрепляют мышцы брюшной стенки, повышают тонус всего организма, благоприятно действуют на нервно-психическую сферу

Медикаментозную терапию назначают с учетом особенностей нарушения моторики. При гипомоторной дискинезии показаны прокинетики – метоклопрамид (реглан, церукал), домперидон (мотилак), итоприд (итомед, ганатон), тримедат (тримебутин).

При дискинезии спастического типа определенный эффект могут давать блокаторы м-холинорецепторов (атропин, метацин, дицетел, бускопан, гастроцепин) и миотропные спазмолитические средства (но-шпа, папаверин, галидор, мебеверин). Эти препараты уменьшают спастические сокращения толстой кишки и боль, но не оказывают влияния на пропульсивную функцию. При выраженном гипокинетическом запоре (инертная толстая кишка, идиопатический запор) целесообразно применять антихолинэстеразные средства, повышающие тонус и моторику ЖКТ (убретид, прозерин, калимин).

В комплексной терапии запора немаловажную роль играют и препараты, вызывающие желчегонный эффект, особенно содержащие желчные кислоты (аллохол, лиобил), в т. ч. препараты хенодесоксихолевой и урсодесоксихолевой кислоты (хенофальк и урсофальк). Они оказывают выраженное стимулирующее действие на моторику толстой кишки вследствие раздражения ее слизистой оболочки.

Слабительные лекарственные средства должны назначаться, как правило, только на первом этапе лечения запора с целью более эффективного восстановления утраченного дефекационного рефлекса.

Современная анатомо-терапевтическая классификация выделяет 6 групп препаратов, обладающих слабительным действием:

- A06AA. Смягчающие препараты.
- A06AB. Контактные слабительные.

- A06AC. Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого.
- A06AD. Осмотические слабительные.
- A06AG. Слабительные препараты в клизмах.
- A06AX. Прочие слабительные.

Осмотические, или солевые, слабительные содержат невсасывающийся дисахарид лактулозу или высокомолекулярные полимеры, способные удерживать молекулы воды. Оставаясь в тонкой кишке, они повышают осмотическое давление химуса и способствуют секреции воды в просвет кишки. В результате в толстую кишку поступает большое количество жидких каловых масс, которые стимулируют перистальтику и легко продвигаются по кишечнику. Послабляющее действие наступает обычно через 6–8 ч.

Эффект средств, тормозящих абсорбцию воды из кишечника и стимулирующих секрецию, достигается раздражением хеморецепторов слизистой оболочки преимущественно толстой кишки. К ним относятся препараты растительного происхождения, содержащие антрагликозиды (препараты листьев сенны и сабура, корня ревеня, плодов жостера и коры крушины, касторовое масло), ряд синтетических соединений и солевые слабительные.

Некоторые из них всасываются, метаболизируются и возвращаются в кишечник с желчью. Увеличение перистальтики и объема жидкости в просвете кишки сокращает прохождение кала по толстой кишке до 6–8 ч. При непрерывном использовании слабительных, содержащих экстракт сенны, в слизистой оболочке толстой кишки накапливается пигмент, окрашивающий ее в черный цвет, развивается дегенерация нервных окончаний в толстой кишке. В результате толстая кишка становится инертной. Возможны водно-электролитные нарушения, связанные с расстройством всасывания натрия и воды в толстой кишке.

Больным с запором и жалобами на вздутие живота ограничивают или даже исключают из рациона продукты, богатые пищевыми волокнами. Исключают вызывающие повышенное газообразование блюда из бобов, капусты, щавеля, шпината и др. Из фруктовых соков не рекомендуются яблочный, виноградный

К средствам, увеличивающим объем каловых масс, относятся морская капуста, агар-агар, метилцеллюлоза, псиллиум (фиберлак), поликарбофил кальция, отруби, льняное семя, неабсорбируемые дисахариды (лактолоза, сорбитол). Объемные агенты – единственные слабительные, приемлемые для долгосрочного применения. Они действуют мягко и медленно, безопасны для систематического использования. Принимать эти пищевые добавки лучше утром и на ночь с достаточным количеством воды (2–3 стакана в день дополнительно).

К средствам, смягчающим кал и облегчающим его перемещение по кишечнику путем смазывающего эффекта, относятся вазелиновое, миндальное и оливко-

вое масло, жидкий парафин, норгалакс, энимакс. Большинство из них обладают как гидрофобными, так и гидрофильными свойствами, благодаря чему увеличивают способность тонкой кишки сохранять воду, задерживать ее в каловых массах и тем самым увеличивать их объем. Увеличение объема кала стимулирует перистальтику, а более мягкая консистенция облегчает его продвижение по кишке. Минеральное масло и другие препараты этой группы целесообразно назначать больным, длительно находящимся на постельном режиме, а также перенесшим оперативные вмешательства на аноректальной области.

Слабительные лекарственные средства должны назначаться, как правило, только на первом этапе лечения запора с целью более эффективного восстановления утраченного дефекационного рефлекса

При функциональных запорах, обусловленных гипотонией и вялой перистальтикой толстой кишки, при запорах у пожилых или малоподвижных людей оправданно применение слабительных препаратов, стимулирующих перистальтику кишечника.

В настоящее время в гастроэнтерологии все чаще используется стимулирующий препарат Слабилен (ОАО «Верофарм», Россия) – слабительный препарат российского производства, проверенный временем за последние 15 лет.

Действующее вещество препарата Слабилен натрий пикосульфат путем гидролиза под влиянием кишечных микроорганизмов оказывает лечебное воздействие, непосредственно возбуждая нервные структуры кишечной стенки и ускоряя продвижение кишечного содержимого. Кроме того, уменьшает всасывание электролитов и воды, увеличивая объем и осмотическое давление, спо-

собствуя усилению перистальтики кишечника. Слабительный эффект наступает через 10–12 ч после приема, поэтому рекомендовано принимать препарат однократно на ночь. Дозировка препарата подбирается индивидуально, в зависимости от возраста и реакции пациента на лечение, в среднем по 10–20 капель, растворяя в воде, но в случае стойких запоров дозу можно увеличить до 30 капель. Для пациентов, приверженных таблетированным формам, препарат Слабилен выпускается в таблетках по 5 мг, что делает более удобным и комфортным прием препарата, особенно для пациентов с нарушенным зрением или другими патологиями, вызывающими затруднение в подсчете капель [12]. Однократное применение препарата, вариативные формы выпуска и мягкий послабляющий эффект значительно повышают комплаенс пациентов.

При приеме внутрь препарат Слабилен не всасывается из ЖКТ и не подвергается печеночно-кишечной циркуляции.

Слабилен также устраняет задержку дефекации при геморроидальном поражении и трещинах вокруг ануса, при воспалительных поражениях прямой кишки (проктитах). Рекомендовано применение Слабилену при подготовке к инструментальному исследованию (колоноскопия, ректороманоскопия) и рентгеноконтрастному обследованию.

Хирургические вмешательства у пациентов с запорами выполняются при неэффективности всех остальных методов лечения и называются «хирургией отчаяния». Применяются различные оперативные методы, а именно: правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, резекция ректосигмоидного отдела, субтотальная колэктомия. Однако результаты хирургического лечения не всегда оправдывают ожидания, в 20–25% случаев после различных вариантов оперативного лечения результаты оперативного лечения являются неудовлетворительными.



ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева Г.А. Запор и современные слабительные средства. *Клиническая медицина*, 1997, 75(1): 52–56.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Запор: от симптома к диагнозу и адекватному лечению. *Тер. архив*, 1996, 68(2): 27–30.
3. Лоранская И.Д. Запор – новые решения старой проблемы. *РМЖ*, 2007, 1: 16–20.
4. Румянцев В.Г. Хронические запоры: подходы к диагностике и терапии. ГНЦ колопроктологии МЗ РФ. М., 1997.
5. Пасечников В.Д. Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора. *Клин. персп. в гастроэнтерол., гепатологии*, 2003, 2: 24–30.
6. Питер Р. Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. 454 с.
7. Плотникова Е.Ю. Современные представления о запоре. *Лечащий врач*, 2015, 8.
8. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М., Орлов О.В., Одинцов В.В., Юсупова А.М. Современные проблемы комплексной терапии запоров. *Лечащий врач*, 2009, 8: 49–53.
9. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. Современные проблемы комплексного лечения хронических запоров. *Справочник врача общей практики*, 2010, 3: 35–38.
10. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В., Скворцова Е.М. Диагностика и лечение синдрома раздраженной кишки с преобладанием запоров: фокус на лактулозу. *Поликлиника*, 2011, 2: 71–74.
11. Хаммад Е.В. Хронический запор (тактика совершенствования диагностики и лечения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 24 с.
12. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1236858&t=

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН

Термин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) используется для описания расстройства мочеиспускания у мужчин, чаще всего связанного с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Однако в их развитии играют важную роль и другие факторы, включающие дисфункцию мочевого пузыря и/или уретры, такие как нейрогенная гиперактивность детрузора, снижение сократительной способности детрузора или ночная полиурия вследствие изменения функции почек, наличие болезни Паркинсона, церебральной ишемии, метаболического синдрома, инфекция нижних мочевых путей, стриктура мочеиспускательного канала, прием различных медикаментов и мн. др. В настоящее время общепризнано, что СНМП имеют мультифакториальную природу [1, 2]. Определение прямой связи между СНМП и ДГПЖ в ряде случаев представляется крайне затруднительным. Но следует помнить, что жалобы на СНМП, а не наличие ДГПЖ являются главной причиной обращения пациентов за медицинской помощью [3].

Ключевые слова:

симптомы нижних мочевых путей
мужчины
медикаментозная терапия
тамсулозин
солифенацин

Все СНМП разделяют на три группы: симптомы наполнения (учащенное мочеиспускание, ноктурия, urgency, ургентное недержание мочи); симптомы опорожнения (затрудненное или прерывистое мочеиспускание, слабый напор мочи); постмикционные симптомы (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, подкапывание мочи). Вышеуказанные СНМП часто перекрывают друг друга, у $\frac{2}{3}$ пациентов более чем из одной группы, а у $\frac{1}{3}$ – из всех трех групп [4]. Эпидемиологическое исследование EpiLUTS, проведенное в США, Великобритании и Швеции, с участием более 30 000 мужчин и женщин, показало, что до 49% пациентов мужского пола старше 40 лет сталкивались как с симптомами опорожнения, так и с симптомами наполнения. При этом СНМП у мужчин отмечались в 72,3% – «иногда» и в 47,9% – «часто» [5].

Ранее считалось, что симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) преобладают у женщин, но популяционные исследования показали, что они выявляются в 17% случаев как у мужчин, так и у женщин и увеличиваются с возрастом [6], что крайне негативно отражается на качестве жизни пациентов. Международное общество по удержанию мочи определяет, что симптомы наполнения связаны с половой принадлежностью пациентов и отмечаются у 45,7% мужчин в возрасте 40 лет вопреки распространенному мнению, что причиной возникновения этих симптомов является предстательная железа [7].

В патогенезе развития симптомов наполнения важная роль принадлежит мускариновым холинергическим рецепторам. Известно, что семейство мускариновых рецепторов включает M1, M2, M3, M4, M5 подтипы, M2, M3 – в большом количестве представлены в мочевом пузыре человека и контролируют сокращение мочевого пузыря. Ингибиторы мускариновых рецепторов могут редуцировать сокращение гладкомышечных клеток и снижать порог чувствительности мочевого пузыря, купируя симптомы накопления и опорожнения. В связи с этим ингибиторы мускариновых рецепторов начали применяться в консервативной терапии СНМП/ГАМП и у мужчин, с целью купирования спазма гладкой мускулатуры детрузора.

В настоящее время медикаментозная терапия СНМП у мужчин чаще включает альфа-блокаторы (для расслабления гладкой мускулатуры предстательной железы, простатической уретры и шейки мочевого пузыря), ингибиторы 5-альфа-редуктазы (для контроля риска прогрессирования ДГПЖ и симптомов за счет объема предстательной железы), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, значительно реже – агонисты β_3 -адренорецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов, т. к. считается, что они могут быть связаны с развитием острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) [8]. Так, согласно результатам канадского популяционного исследования [9] α -адреноблокаторы назначались в 69,95%, ингибиторы 5 альфа-редуктазы в 26,6%, фитотерапия в 2%, а М-холиноблокаторы только в 2,7%. Монотерапия применялась чаще, чем комбинированная терапия (87,6 и 12,4% соответственно, $p < 0,001$), и ингибиторы мускариновых рецепторов назначались в наименьшем проценте случаев у 1 120 мужчин с СНМП на фоне ДГПЖ. В Европе и США монотерапия альфа-адреноблокаторами, по данным различных авторов, назначалась у 60–90%, а ингибиторы 5 альфа-редуктазы – у 10–15% пациентов в аналогичной группе [10]. В.Т. Helfand и соавт.

в эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, показали, что из 7,32 млн пациентов, обратившихся в медицинские учреждения с симптомами ГАМП в возрасте 45 лет и старше, лекарственная терапия была назначена только 17,1% мужчин и 28,6% женщин ($p < 0,001$) [11].

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2015 г. для лечения СНМП у мужчин может быть показано назначение α -адреноблокаторов как препаратов выбора чаще при ИВО, обусловленной ДГПЖ, антимускариновых препаратов для лечения ГАМП и комбинированной терапии α 1-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов мужчинам с не-нейрогенными СНМП от умеренной до тяжелой степени, при неэффективности монотерапии любого из этих препаратов (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций В) [12].

В настоящее время опубликованы данные ряда исследований, посвященных эффективности, переносимости и безопасности комбинированной терапии α 1-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов у мужчин, в частности солифенацина и тамсулозина.

Kaplan SA в 2009 г. опубликованы данные двойного слепого плацебо контролируемого исследования VICTOR, в котором оценивались безопасность и переносимость комбинированной терапии солифенацина 5 мг и тамсулозина 0,4 мг у мужчин с резидуальными симптомами ГАМП после монотерапии тамсулозином в течение 12 нед. [13]. В исследование были рандомизированы 398 (1:1) мужчин в возрасте 45 лет и старше в группы солифенацин плюс тамсулозин (203) и плацебо плюс тамсулозин однократно (195), из них закончили исследование 167 и 174 пациента в обеих группах соответственно. К особенностям этого исследования можно отнести возраст участников: 5% мужчин были ≥ 65 лет и 19% ≥ 75 лет, большинство из них имели сопутствующие заболевания. В исследование были включены пациенты, принимавшие в течение 4 нед. тамсулозин и имевшие резидуальные симптомы: 8 и более мочеиспусканий, ≥ 1 эпизодов ургентности в течение 24 ч, IPSS ≥ 13 (I-PSS – International Prostate Symptom Score), PPBC ≥ 3 (опросник представлений пациента о функции мочевого пузыря, Patient Perception of Bladder Condition), $Q_{max} \geq 5$ мл /сек, объем выделенной мочи ≥ 200 мл. Критериями исключения являлись: участие пациентов в других исследованиях и прием антимускариновых препаратов в течение 30 дней до начала исследования, рецидивирующая инфекция мочевых путей в течение последнего года, операции на предстательной железе, прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы последние 3 мес. и повышение ПСА более 10 нг/мл. Продолжительность исследования составила 18 нед., включая двухнедельный период наблюдения после окончания терапии. Клиническая эффективность оценивалась по основному показателю – изменению частоты мочеиспусканий за 24 ч через 12 нед., зафиксированному по данным 3-дневного дневника мочеиспускания, а также дополнительным показателям – изменению от исходного количества эпизодов ургентности, балла по шкале PPBC (Patient Perception of Bladder Condition), интенсивности

ургентности и общего балла IPSS. В результате, согласно данным дневника мочеиспускания, в обеих группах по окончании терапии в сравнении с исходным состоянием было отмечено статистически значимое снижение частоты мочеиспусканий и эпизодов ургентности. Однако межгрупповые различия на 12-й нед. лечения были достоверны только в отношении динамики ургентности – примерно на 1 эпизод в сутки меньше в группе пациентов, принимавших тамсулозин в комбинации с солифенацином, по сравнению с группой плацебо плюс тамсулозин (-2,18 и -1,10, $p < 0,001$). Анализ данных по окончании лечения по сравнению с исходным состоянием между показателями опросников IPSS, PPBC, UPS не выявил статистических различий в обеих группах. В то же время по подшкале наполнения IPSS было отмечено достоверное снижение частоты ургентных позывов на 12-й нед. лечения в группе комбинированной терапии по сравнению с группой контроля. Побочные эффекты были редкими, включая случаи ОЗМ, средний объем остаточной мочи от исходного увеличился незначительно, задержка мочи наблюдалась у 7 (3%) пациентов, из них трем пациентам потребовалась интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря в группе солифенацин плюс тамсулозин. В группе плацебо плюс тамсулозин не отмечено случаев задержки мочеиспускания, средний объем остаточной мочи от исходного уменьшился – 13,5 мл. Таким образом, клиническое исследование показало хорошую переносимость солифенацина мужчинами с резидуальными симптомами ГАМП на фоне монотерапии тамсулозином со снижением эпизодов ургентности у данной группы пациентов.

Ингибиторы мускариновых рецепторов могут редуцировать сокращение гладкомышечных клеток и снизить порог чувствительности мочевого пузыря, купируя симптомы накопления и опорожнения

Дальнейшие исследования комбинированной терапии солифенацина и тамсулозина были проведены на большем числе пациентов с более длительным периодом наблюдения.

Masumori N. и соавт. изучали дополнительный эффект солифенацина в дозах 5 мг и 2,5 мг у мужчин с ДГПЖ и резидуальными симптомами ГАМП после монотерапии тамсулозином в 12-недельном нерандомизированном исследовании без группы плацебо [14]. Авторы выявили, что симптомы наполнения мочевого пузыря и качество жизни (QoL) пациентов значительно улучшались после добавления к лечению солифенацина. В этом исследовании не была отмечена зависимость эффективности терапии от дозы солифенацина, а также серьезные побочные явления, включая ОЗМ.

Следующее 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ASSIST проведено в Японии [15]. Цель работы также заключалась в оценке эффективности и безопасности дополнительного назначения солифенацина мужчинам с

ДГПЖ и резидуальными симптомами наполнения на фоне монотерапии тамсулозином. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: тамсулозин плюс плацебо; тамсулозин плюс солифенацин 2,5 мг; тамсулозин плюс солифенацин 5 мг. Анализ данных показал уменьшение числа эпизодов urgency в обеих группах комбинированной терапии в сравнении с группой тамсулозин плюс плацебо. В то же время статистически достоверные различия были получены только в группе комбинированной терапии тамсулозин плюс солифенацин в дозе 5 мг. Пациенты в группах комбинированной терапии отметили снижение частоты дневного мочеиспускания и выраженности симптомов наполнения по сравнению с группой монотерапии плюс плацебо. Увеличение среднего объема остаточной мочи было клинически незначимо в группах комбинированной терапии. ОЗМ наблюдалась в 1,9% случаев.

Van Kerrebroeck P. и соавт. в 2013 г. опубликовали данные многоцентрового 12-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования II фазы SATURN в параллельных группах с целью определения оптимальной дозы комбинации солифенацина (3, 6, 9 мг) с тамсулозином ОКАС – таблеткой с контролируемым высвобождением, покрытой оболочкой (ТОКАС), у мужчин с СНМП и ДГПЖ [16]. В исследовании приняли участие мужчины в возрасте 45 лет и старше с СНМП из 102 медицинских центров 17 Европейских стран. Критериями включения были IPSS \geq 13, Q max-4,0-15,0 мл/сек при объеме выделенной мочи \geq 120 мл. Размеры предстательной железы, определяемые при трансректальном ультразвуковом исследовании, не учитывались. Пациенты с объемом остаточной мочи более 200 мл, признаками инфекции нижних мочевых путей, имевшие оперативные вмешательства на шейке мочевого пузыря и предстательной железы в анамнезе, а также расширение верхних мочевых путей исключались из исследования.

В исследование SATURN из 1 163 обследованных мужчин с СНМП были включены 1 079 и рандомизированы 937 пациентов. Пациенты были рандомизированы в соответствующие 8 подгрупп: плацебо; монотерапия ТОКАС 0,4 мг; солифенацин 3, 6, 9 мг плюс ТОКАС 0,4 мг или солифенацин 3, 6, 9 мг как монотерапия. Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности терапии, согласно данным опросника IPSS, дополнительными критериями являлись данные дневника мочеиспускания и специализированных опросников: PPBC, PPIUS – шкала восприятия пациентом интенсивности urgency (0 – нет urgency, 1 – легкая urgency, 2 – средняя urgency, 3 – тяжелая urgency, 4 – urgency недержание мочи), опросника по качеству жизни (IPSS QoL). Лечение солифенацином тяжелых СНМП, сопровождающихся urgency, оценивалось по шкале urgency и частоты мочеиспусканий TUFs (Total Urgency and Frequency Score), которая валидирована для пациентов с ГАМП и СНМП. При заполнении дневника мочеиспусканий в течение 3 дней пациенты отмечали уровень urgency каждого мочеиспускания в соответствие со шкалой PPIUS (от 0 до 4 баллов). TUFs вычисляли путем добавления шкалы PPIUS для каждого мочеиспускания в дневник мочеиспусканий, и полученное число делили на

количество дней, записанных в дневнике. Параметры безопасности включали сообщения пациентов о побочных эффектах или нежелательных явлениях, увеличение объема остаточной мочи по данным УЗИ.

В результате анализ данных показал отсутствие статистически значимых различий в отношении снижения общего балла IPSS во всех группах по сравнению с плацебо, значимых различий между группами с комбинированной терапией и монотерапией ТОКАС получено не было. Уменьшение частоты и увеличение объемов мочеиспусканий было достоверно выше и коррелировало с увеличением дозы солифенацина в группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ТОКАС ($p = 0,0008$; $p = 0,044$; $P < 0,0001$). В изучаемой популяции дополнительное назначение солифенацина к ТОКАС не привело к улучшению клинической картины в соответствии с показателями IPSS, QoL и PPBC. Тем не менее в последующем анализе было показано улучшение качества жизни мужчин с симптомами наполнения на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ТОКАС.

Исследователями отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии, включая пациентов, получавших солифенацин в самой высокой дозировке. Наиболее частыми побочными реакциями были сухость во рту: при комбинированной терапии – 8,8%; в группе ТОКАС (монотерапия) – 2,3%; монотерапии солифенацином – 6,2%. Средний объем остаточной мочи нарастал с увеличением дозы солифенацина в группах комбинированной и монотерапии. Тем не менее различия между объемом остаточной мочи были клинически незначимыми, меньше в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии солифенацином, и не приводили к увеличению случаев ОЗМ. В ходе исследования было зарегистрировано шесть случаев ОЗМ, пять из них наблюдались в течение первых 32 дней приема препаратов. Одному пациенту в каждой группе – солифенацин 9 мг; ТОКАС (монотерапия), солифенацин 3 мг и ТОКАС; солифенацин 9 мг плюс ТОКАС потребовалась катетеризация мочевого пузыря.

Исследователями отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии, включая пациентов, получавших солифенацин в самой высокой дозировке

К особенностям исследования можно отнести, что в него были включены мужчины с СНМП и размерами предстательной железы в среднем больше, чем в общей популяции (39,5 мл – 37,0 мл). Последующий анализ показал, что 40% мужчин имели тяжелые симптомы наполнения: \geq 2 эпизода urgency в течение 24 ч (PPIUS градация 3 или 4) и \geq 8 мочеиспусканий в течение 24 ч исходно и нуждались в дополнительной терапии антиминоскаринным препаратом (солифенацин) к монотерапии альфа-блокатора (ТОКАС).

Таким образом, при применении солифенацина в комбинации с тамсулозином ОКАС 0,4 мг наблюдалось статистически значимое улучшение СНМП, связанных с

накоплением мочи (ургентные позывы, частота мочеиспусканий), и качества жизни по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС 0,4 мг. Комбинированная терапия обладала хорошей переносимостью. У пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами накопления и опорожнения комбинированная терапия солифенацина 6 и 9 мг с тамсулозином ОКАС 0,4 мг обладали наилучшими профилями эффективности и безопасности в сравнении с монотерапией альфа-блокатором. Именно поэтому эти дозы были выбраны для дальнейшего изучения в исследованиях III фазы NEPTUNE (NEPTUN, NEPTUN II) [17]. В этих исследованиях применялась специально выпущенная таблетированная форма, содержащая комбинацию 6 или 9 мг солифенацина сукцината и тамсулозина гидрохлорида ОКАС 0,4 мг в фиксированной дозе для однократного приема (FDC – fixed-dose combination).

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо- контролируемое исследование III фазы NEPTUN в течение 12 нед. было проведено для сравнения эффективности и безопасности FDC с монотерапией ТОКАС и группой плацебо у мужчин с симптомами накопления и опорожнения умеренной и тяжелой степени [18]. Исследование проходило с января 2010 г. по март 2011 г. в 112 центрах и 13 странах. Было включено 1 690 пациентов старше 45 лет с симптомами наполнения и опорожнения в течение не менее 3 мес., имеющих IPSS \geq 13, Q_{max} 4–12 мл/сек, \geq 2 эпизодов ургентности (PPIUS градация 3 или 4) и не менее 8 мочеиспусканий в течение 24 ч, объем выделенной мочи \geq 120 мл. Рандомизировано 1 334 пациента в соотношении 1:1:1 в следующие группы – плацебо (n = 341), монотерапии ТОКАС (n = 327), FDCsolі (FDC Солифенацин) 6 мг плюс ТОКАС 0,4 мг (n = 339) и FDCsolі 9 мг плюс ТОКАС 0,4 мг (n = 327). Выбор дозы препаратов основывался на исследовании SATURN, в котором три дозы солифенацина – 3, 6 и 9 мг – были ниже, чем разрешенные к применению при ГАМП (5, 10 мг), и назначались совместно с тамсулозином. Данное решение было принято для определения потенциальных различий профиля безопасности у пациентов с СНМП, главным образом в отношении риска развития ОЗМ. Первичными конечными точками эффективности являлись значения общего балла IPSS и TUFS, а вторичными – показатели подшквал накопления и опорожнения IPSS, параметры дневника мочеиспусканий (максимальный и средний объем мочи, выделенный за микцию, частота мочеиспусканий, эпизоды ургентности и ургентного недержания мочи, ноктурия и количество использованных прокладок), которые оценивались в течение 24 ч. Качество жизни также оценивалось по валидным опросникам IPSS QoL, OAB-q, Health-related QoL (HRQoL), Patient Global Impression (PGI), Clinician Global Impression (CGI).

В результате в обеих группах пациентов, принимавших FDCsolі 6 мг плюс ТОКАС 0,4 мг, наблюдалось снижение общего IPSS и TUFS как и в группе с FDCsolі 9 мг плюс ТОКАС 0,4 мг в сравнении с монотерапией ТОКАС и плацебо. Прием солифенацина 6 мг плюс ТОКАС значительно уменьшал выраженность симптомов согласно значением

подшквал наполнения и опорожнения опросника IPPS, улучшал качество жизни в сравнении с плацебо и монотерапией ТОКАС, в то время как прием солифенацина 9 мг плюс ТОКАС только в сравнении с плацебо у мужчин с умеренными и выраженными СНМП. Назначение FDCsolі 6 мг и 9 мг показало значительное снижение частоты мочеиспусканий (p < 0,001) и эпизодов ургентности (p < 0,001), увеличение среднего и максимального объема выделенной мочи (p < 0,001 и p = 0,012) в сравнении с группой плацебо. Исследователи отметили значительное уменьшение симптомов ноктурии по сравнению с плацебо при приеме FDCsolі 6 мг (p = 0,021). В обеих группах FDC по сравнению с монотерапией ТОКАС наблюдалось достоверное увеличение среднего объема мочи (p < 0,001), в то время как уменьшение частоты мочеиспусканий было выявлено только в группе FDCsolі 6 мг (p < 0,001).

Качество жизни пациентов улучшилось в соответствии с данными IPSS, QoL, PGI, CGI в обеих группах комбинированной терапии в сравнении с плацебо (p < 0,001) и по IPSS QoL, PGI (p < 0,05) в сравнении с ТОКАС. Монотерапия альфа-блокатором показала улучшение качества жизни по шкалам CGI по сравнению с плацебо (p < 0,05), но не IPSS QoL и PGI.

Острая задержка мочеиспускания отмечалась у 8 пациентов, катетеризация мочевого пузыря потребовалась 5 больным в группах ТОКАС и FDCsolі 6 мг по одному (0,3%) и трем – FDCsolі 9 мг (0,9%). Незначительное увеличение объема остаточной мочи на 3,8 и 12,3 мл наблюдалось в обеих группах, принимавших FDCsolі 6 мг и 9 мг соответственно. Только 2 пациента были исключены из исследования в связи с увеличением объема остаточной мочи более 150 мл. Значение Q_{max} не изменилось к концу исследования во всех группах. Отметим, что из исследования NEPTUN были исключены пациенты с остаточной мочой > 150 мл в сравнении с исследованием SATURN, где объем остаточной мочи был > 200 мл для выявления риска развития острой задержки мочи.

Таким образом, вышеизложенные результаты подтвердили данные, полученные в исследовании SATURN II фаза, у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами накопления и опорожнения. В исследовании фазы III NEPTUN было обнаружено, что комбинация солифенацина и тамсулозина ОКАС приносит дополнительную пользу по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС и применением плацебо при лечении на протяжении 12 нед. у мужчин с умеренными и выраженными симптомами, связанными с накоплением мочи и опорожением на фоне ДГПЖ. Обе дозы солифенацина показали снижение общего IPSS более чем на 3 балла от исходного значения. В исследовании было достигнуто достоверное снижение частоты мочеиспускания, увеличение среднего объема выделенной мочи, улучшение параметров качества жизни пациента.

Пациентам, завершившим 12-недельное исследование NEPTUN, было предложено продолжить участие в мультицентровом открытом 40-недельном исследовании III фазы NEPTUN II [19]. Все участники исследования NEPTUN II получали, помимо 0,4 мг тамсулозина, FDCsolі 6 мг в течение 4 нед. Затем пациенты имели возможность

поменять дозировку солифенацина с 6 мг на 9 мг и, наоборот, на 16, 28 и 40-й неделе от начала приема препарата в исследовании NEPTUN.

В итоге из 1 199 пациентов, закончивших исследование NEPTUN, 1 066 (88,9%) были включены в NEPTUN II. По разным причинам были исключены из исследования 106 пациентов. В исследование были включены пациенты старше 45 лет, IPSS ≥ 13 , Q_{\max} 4–12 мл/сек, размеры предстательной железы по данным ультразвукового исследования < 75 мл, которые имели ≥ 2 эпизодов ургентности (PPIUS градация 3 или 4) и ≥ 8 мочеиспусканий в течение 24 ч. Критериями исключения являлись: количество остаточной мочи более 150 мл, рецидивирующая инфекция мочевых путей, наличие в анамнезе заболеваний, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты. Параметры безопасности оценивались на каждом визите и включали наличие и тяжесть, сообщенных пациентом побочных реакций, объем остаточной мочи, Q_{\max} , Qave, АД, пульс, ЭКГ, лабораторные тесты.

Анализ результатов в течение 4 нед. терапии FDCsolі 6 мг показал снижение общего балла опросника IPSS на 9 баллов с 18,7 до 9,7 (48,1%); средний балл по подшкалам наполнения и опорожнения уменьшился от исходных на 4,3 и 4,7 соответственно на 48,3 и 48%. TUFs снизился на 10,1 пункта с 27,2 до 17,1 (37,1%). Число мочеиспусканий, ургентных эпизодов и эпизодов недержания мочи в течение 24 ч снизилось на 2,5 (21,9%), 3,1 (57,4%) и 4,1 (77,8%) в сравнении с исходными данными. Средний объем выделенной мочи за микцию увеличился на 39 мл (24%). Средний показатель QoL уменьшился на 1,9 балла, и у 46,3% пациентов качество жизни стало удовлетворительным.

На шестом визите 241 пациент выбрал увеличение дозы до FDCsolі 9 мг для улучшения эффективности лечения. На 7 визите 49 пациентов увеличили дозу, а 6 пациентов вернулись к FDCsolі 6 мг. На последнем визите 681 (70,2%) из 970 пациентов выбрали бы FDCsolі 6 мг и 289 (29,8%) пациентов выбрали бы FDCsolі 9 мг, если бы исследование продолжалось.

Из всех участников исследования 87,1% пациентов были удовлетворены безопасностью, 82,9% – эффективностью и 78,3% – эффективностью и безопасностью проведенного лечения. В группе пациентов, закончивших исследование на FDCsolі 6 мг, 87,7% были удовлетворены безопасностью и 87% – эффективностью в сравнении с 85,8 и 73,3% соответственно с теми, кто закончил исследование на FDCsolі 9 мг. Прием FDC в течение 52 нед. снизил общий IPSS на 9 баллов, что свидетельствует о значительной степени улучшения качества мочеиспускания и уменьшения СНМП. В исследованиях получено снижение TUFs на 10,1 балла в течение 52 нед. терапии FDC, что еще раз подтверждает устойчивое уменьшение ургентности и частоты мочеиспусканий и доказывает улучшение качества жизни пациентов. Известно, что TUFs коррелирует с удовлетворенностью пациентов от лечения и улучшением качества жизни QoL.

Увеличение объема остаточной мочи составило 26–32 мл. У 6,4% пациентов объем остаточной мочи увеличился > 150 мл

в течение всего исследования, включая 4 пациентов (0,4%), у которых объем остаточной мочи увеличился ≥ 300 мл. Острая задержка мочи, требующая катетеризации расценивалась авторами как серьезное нежелательное явление и была отмечена в 6 случаях, 4 из которых, возможно, были связаны с приемом препаратов. Острая задержка мочеиспускания развилась в 0,7% случаев в течение первых 16 нед. лечения у пациентов, принимавших FDC в исследованиях NEPTUN и NEPTUN II. Исходно в исследовании NEPTUN II размер предстательной железы был ограничен 75 мл, в исследование попали 50% мужчин с увеличенной предстательной железой (36–74 мл), что являлось фактором риска развития острой задержки мочеиспускания, несмотря на ограничение по наличию остаточной мочи до 150 мл.

Антимускариновые препараты являются препаратами первой линии при симптомах ГАМП. Они хорошо переносятся мужчинами с ИВО, однако ошибочно считается, что их назначение связано с повышенным риском развития задержки мочи

Клиническое исследование NEPTUN II позволило оценить безопасность и эффективность длительной комбинированной терапии антимускариновыми препаратами и альфа-блокаторами у мужчин с СНМП. Его результаты подтвердили, что применение комбинированной терапии солифенацина и тамсулозина в течение 12 нед. (NEPTUN) как в исследовании SATURN безопасно, эффективно, улучшает качество жизни пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами накопления и опорожнения в сравнении с монотерапией тамсулозином.

Интерпретация результатов исследования NEPTUN II ограничена, т. к. отсутствует группа плацебо и контрольная группа в отличие от исследования NEPTUN, которое продемонстрировало превосходство комбинированной терапии по основным параметрам над плацебо и монотерапией тамсулозином. Полученные результаты NEPTUN II не позволяют сравнить терапию 6 и 9 мг FDCsolі, т. к. пациентам было позволено менять дозу препарата. Тем не менее показан интерес пациентов к выбору дозы препарата. Большинство пациентов продолжили бы прием 6 мг FDC, если бы исследование продолжилось.

На основании результатов NEPTUN и NEPTUN II комбинированная таблетированная форма FDC, содержащая солифенацин 6 мг и тамсулозин OKAC 0,4 мг, зарегистрирована в некоторых европейских странах.

Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY провели исследование эффективности и безопасности солифенацина в качестве первоначальной терапии у корейских мужчин с ДГПЖ и ГАПМ [20]. В соответствии с протоколом исследования, пациенты в течение 4 нед. получали либо тамсулозин 0,2 мг в качестве монотерапии, либо тамсулозин 0,2 мг плюс солифенацин 5 мг, затем в течение 8 нед. обе группы получали комбинированную терапию. Всего в исследовании приняли участие 156 пациентов. Результаты

показали, что в первой фазе исследования у пациентов, получавших комбинированную терапию, выявлено снижение балла по подшкале наполнения IPSS и улучшение QoL в сравнении с группой монотерапии. В конце исследования отмечено значительное улучшение клинической картины, обусловленной симптомами наполнения в сравнении с исходными данными, однако статистически значимых различий по эффективности терапии между группами не выявлено. Побочные эффекты были легкой степени, и частота ОЗМ была низкой, наблюдаясь у одного пациента получавшего солифенацин. Авторы показали, что раннее назначение комбинированной терапии приводит к быстрому улучшению симптомов наполнения и качества жизни у мужчин с ДГПЖ и ГАМП.

Shin YS и соавт. провели 12-недельное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения антихолинергических и антидиуретических препаратов, назначаемых в качестве дополнительной терапии при сохранении ноктурии у мужчин с ДГПЖ на фоне приема тамсулозина [21]. В исследовании приняли участие 405 пациентов, которые в течение первых 4 нед. терапию не получали, затем 4 нед. – тамсулозин 0,2 мг, затем 4 нед. – тамсулозин 0,2 мг плюс солифенацин 5 мг, затем 4 нед. – тамсулозин 0,2 мг плюс десмопрессин 0,2 мг в сравнении с монотерапией тамсулозином 0,2 мг. Анализ результатов показал, что добавление солифенацина к тамсулозину приводит к уменьшению балла по подшкале наполнения IPSS и снижению частоты ноктурии, а также эпизодов ургентности.

Yun JH с соавт. обследовали 344 пациента мужского пола, которые были разделены на две группы в зависимости от преобладания симптомов наполнения (60%) или опорожнения (40%) на основании данных шкалы IPSS [22]. Пациенты были рандомизированы в группы монотерапии тамсулозином 0,2 мг или комбинированной терапии тамсулозином 0,4 мг плюс солифенацин 5 мг. Продолжительность терапии составила 4 нед. Улучшение показателей IPSS и QoL наблюдалось у пациентов с симптомами ГАМП в группе комбинированной терапии, в то время как у пациентов с преобладанием симптомов ИВО – в группе, получавшей только альфа-адреноблокатор.

В настоящее время для лечения симптомов наполнения мочевого пузыря возможно назначение агонистов β_3 -адренорецепторов. Мирабегрон является первым селективным агонистом β_3 -адренорецепторов, вошедших в клиническую практику и разрешенных для лечения симптомов ГАМП в Европе, Японии, Канаде и России. Препарат стал доступен в Японии с 2011 г. Исследования эффективности и безопасности мирабегрона проведены в Японии, США, Европе, Канаде, Австралии. Экспериментально доказано, что мирабегрон расслабляет гладкую мускулатуру мочевого пузыря человека за счет блокирования β_3 -адренорецепторов, 95% которых представлено в мочевом пузыре [23]. Частота побочных эффектов агонистов β_3 -адренорецепторов гораздо ниже, чем у антихолинергических препаратов.

В Японии проведено мультицентровое (21 центра) рандомизированное открытое контролируемое исследо-

вание по оценке эффективности и безопасности агониста β_3 -адренорецепторов (мирабегрон) при симптомах ГАМП, сохраняющихся на фоне лечения альфа-блокаторами (тамсулозин) у мужчин с ИВО [24]. В исследование были включены мужчины ≥ 50 лет, имевшие ИВО, ургентные эпизоды, по крайней мере, один раз в неделю, значение по шкале OABSS ≥ 3 (Overactive bladder severity score – OABSS), получавшие терапию ≥ 8 нед. тамсулозином. Критериями исключения были объем остаточной мочи >100 мл, $Q_{\max} < 5$ мл. Пациенты были случайным образом распределены на группы, в которых в течение 8 нед. пациентам назначалась терапия тамсулозином 0,2 мг в день или тамсулозином 0,2 мг плюс 50 мг мирабегрона в день. Эффективность лечения оценивалась по общему баллу шкалы OABSS, IPSS, QoL, Q_{\max} . Оценка безопасности включала изменение объема остаточной мочи и регистрацию побочных эффектов. С января 2012 г. по сентябрь 2013 г. было рандомизировано 94 пациента, из них 76 завершили лечение по протоколу. Средний возраст пациентов составил $74,5 \pm 8,2$ года, продолжительность предшествующей терапии тамсулозином 779 ± 118 дня и средний объем предстательной железы $34,2 \pm 16,2$ мл.

Анализ результатов показал, что изменение общего балла OABSS, частоты ургентных эпизодов, дневного мочеиспускания, показателя по подшкале симптомов наполнения IPSS и QoL на 8 нед. были статистически значительно выше в группе комбинированной терапии. Достоверное увеличение объема остаточной мочи было отмечено в группе комбинированной терапии, задержка мочи наблюдалась только у 1 пациента. Авторами была не выявлена связь между размерами предстательной железы и увеличением количества остаточной мочи у пациентов, принимавших комбинированную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

СНМП, не поддающиеся традиционной медикаментозной коррекции, у пациентов мужского пола представляют значительную проблему в клинической практике. Альфа-адреноблокаторы являются препаратами первой линии в лечении СНМП. Но они имеют незначительный эффект при симптомах наполнения, которые оказывают наиболее сильное влияние на качество жизни пациента. Антимускариновые препараты являются препаратами первой линии при симптомах ГАМП. Они хорошо переносятся мужчинами с ИВО, однако ошибочно считается, что их назначение связано с повышенным риском развития задержки мочи.

Проведен ряд исследований эффективности и безопасности комбинированного лечения альфа-блокаторов и антимускариновых препаратов (солифенацин, толтеродин, фезотеродин) у мужчин с СНМП. В 2015 г. Mancheng Gong с соавт. был представлен метаанализ 7 крупных исследований по данной проблеме. Работа включала данные 3 063 пациентов, а именно 1 985 человек (64,81%), получавших комбинированную терапию, и 1 078 (35,19%) – монотерапию [25]. Все рассмотренные исследования имели различные критерии включения пациентов: TIPSS ≥ 12 до ≥ 14 ;

Омакс от ≤ 15 до 4–12 мл/мин и дизайн: длительность терапии от 4 до 12 нед., разные дозы тамсулозина 0,2–0,4 и солифенацина от 5 до 10 мг. Авторами было показано, что комбинированная терапия тамсулозином с солифенацином в сравнении с монотерапией имеет преимущество по показателям подшкалы симптомов наполнения IPSS, уменьшению частоты мочеиспусканий и ургентных эпизодов в течение 24 ч и QoL. Но статистически значимых различий по общему баллу IPSS и подшкалы симптомов опорожнения IPSS, Qmax отмечено не было. Выявлено увеличение среднего объема остаточной мочи в группе комбинированной терапии в отличие от монотерапии, но это было клинически незначимо.

В настоящем обзоре представлены исследования, которые оценивали тамсулозин и солифенацин в комбинированной терапии у мужчин с СНМП, обусловленные увеличением предстательной железы или ДГПЖ.

В клинических исследованиях SATURN, NEPTUN, NEPTUN II все случаи ОЗМ составили 1,3% в группе комбинированной терапии, в то время как в группе монотерапии тамсулозином 0,6 и 0,3%, в первых двух работах. Другие работы, проведенные с применением комбинированной терапии антимускариновых препаратов и альфа-блокато-

ров, показали, что риск острой задержки мочи низкий у мужчин с СНМП, поэтому применение препаратов этих двух классов в комбинации показано этим пациентам.

Два исследования оценивали применение комбинированной терапии в виде фиксированной дозы FDC, содержащей солифенацин и тамсулозин у мужчин с СНМП: NEPTUN и NEPTUN II. Было продемонстрировано потенциальное превосходство FDC в сравнении с монотерапией. В настоящее время FDCsoli 6 мг и 0,4 мг ТОКАС (Vesomni™, Astellas Pharma Europe BV, Leiden, the Netherlands) разрешены к применению у мужчин с умеренными и тяжелыми симптомами наполнения и опорожнения, обусловленными ДГПЖ, при отсутствии адекватного ответа на монотерапию. Комбинированная терапия FDC может улучшить приверженность пациентов к лечению и уменьшить стоимость терапии.

В дальнейшем крайне актуальным является проведение дополнительных исследований эффективности и безопасности комбинированной терапией у пациентов с большим размером предстательной железы и СНМП. Последующие исследования должны быть направлены на создание алгоритма, предназначенного для отбора пациентов к проведению комбинированной терапии СНМП.



ЛИТЕРАТУРА

- Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*, 2006 Apr, 49(4): 651-8.
- Chapple C. Systematic review of therapy for men with overactive bladder. *Can Urol Assoc J*. 2011 Oct, 5(5 Suppl 2): S143-5.
- Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*, 2009 Jul, 56(1): 81-8.
- Knutson T, Edlund C, Fall M et al. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction—an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn*, 2001, 20(3): 237-47.
- Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA. *BJU Int*, 2009 Apr, 103(Suppl 3): 12-23.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 2006, 50(6): 1306-1314, discussion 1314-1315.
- van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*, 2013, 64:398-407.
- Oelke M, Bachmann A, Descalzeau A et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 2013, 64: 118-40.
- Bishr M, Boehm K, Trudeau V, Tian Z, Dell'Oglio P, Schiffmann J, Jeldres C, Sun M, Shariat SF, Graefen M, Saad F, Karakiewicz PI. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a population-based study. *Can Urol Assoc J*, 2016 Jan-Feb, 10(1-2): 55-9. doi: 10.5489/auaj.3058.
- Cornu JN, Cussenot O, Haab F et al. A wide-spread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urology*, 2010, 58: 450-6.
- Helfand BT, Evans RM, McVary KT. A comparison of the frequencies of medical therapies for overactive bladder in men and women: analysis of more than 7.2 million aging patients. *Eur Urol*, 2010 Apr, 57(4): 586-91.
- Gratzke C, Bachmann A, Descalzeau A et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 2015 Jun, 67(6): 1099-109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038.
- Kaplan SA, McCammon K, Fincher R et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*, 2009 Dec, 182(6): 2825-30.
- Masumori N, Tsukamoto T, Yanase M, Horita H, Aoki M. The add-on effect of solifenacin for patients with remaining overactive bladder after treatment with tamsulosin for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Adv Urol*, 2010: 205251.
- Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms - ASSIST, randomized controlled study. *Urology*, 2011, 78: 126-33.
- Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*, 2013 Sep, 64(3): 398-407.
- Drake MJ, Sokol R, Coyne K et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin oral-controlled absorption system: results from the NEPTUNE study. *BJU Int*, 2016 Jan, 117(1): 165-72.
- van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol*, 2013 Dec, 64(6): 1003-12.
- Drake MJ, Chapple C, Sokol R et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*, 2015 Feb, 67(2): 262-70.
- Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY. Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(3): 523-529.
- Shin YS, Zhang LT, Zhao C, Kim YG, Park JK. Twelve-week, prospective, open-label, randomized trial on the effects of an anticholinergic agent or antidiuretic agent as add-on therapy to an alpha-blocker for lower urinary tract symptoms. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1021-1030.
- Yun JH, Kim JH, Kim JH et al. Can we decide the optimal initial treatment for male lower urinary tract symptoms patients with overactive bladder by the most bothersome symptom? A randomized, prospective open-label study. *Urol Int*, 2014, 93(3): 338-343.
- Takasu T, Ukai M, Sato S, Matsui T, Nagase I, Maruyama T, Sasamata M, Miyata K, Uchida H, Yamaguchi O. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl] acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *Pharmacol Exp Ther*, 2007 May, 321(2): 642-7. Epub 2007 Feb 9.
- Cui Y, Zong H, Yang C et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46: 275.
- Gong M, Dong W, Huang G et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(9): 1781-92.

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ФАЛЛОПРОТЕЗИРОВАНИЕ

Рост продолжительности жизни и старение населения в популяции приводят к росту числа пациентов, страдающих половыми расстройствами. С увеличением возраста мужчины, имеющие эректильную дисфункцию (ЭД), испытывают не только сексуальную неудовлетворенность, но и проблемы, обусловленные симптомами нижних мочевых путей (СНМП), причиной которых чаще всего является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Так, вероятность наличия СНМП для мужчин 30–40 лет составляет всего 14% и увеличивается до 40% и более к 50–60 годам [1]. При этом около 70% больных ЭД имеют нарушения мочеиспускания, ассоциированные с ДГПЖ [2]. Во многом это связано с доказанной недавно общностью патогенеза СНМП и расстройств эрекции [3].

Ключевые слова:

фаллопротезирование
нарушение мочеиспускания, профилактика

На сегодняшний день наиболее радикальным методом лечения тяжелых форм ЭД, резистентных к консервативной терапии, относят фаллопротезирование [4]. При указанном вмешательстве кавернозные тела полового члена замещаются на протез, делая этот этап лечения ЭД завершающим, т. к. пенетрационная способность у такого пациента может быть обеспечена только с помощью имплантата, а применение каких-либо других лечебных мероприятий невозможно. При этом предметом широких дискуссий на сегодняшний день остается проблема профилактики послеоперационных осложнений фаллопротезирования.

Одним из наиболее грозных нежелательных проявлений ближайшего послеоперационного периода считается ишурия. По данным литературы, острая задержка мочи (ОЗМ) может возникать практически после любого вида оперативного лечения, и малоинвазивные пособия здесь не являются исключением. Так, после операций на почке послеоперационная ишурия отмечается у 6,8–55% пациентов, при вмешательствах на органах брюшной полости она возникает у 3,8–25% оперированных, и, как следствие, при операциях на толстой кишке задержка мочеиспускания констатируется в 25–44,5% наблюдений [5, 6].

Существующие сведения позволяют предположить, что не только вид оперативного вмешательства определяет риск развития послеоперационной ишурии. P. Voyle считает, что риск ОЗМ увеличивается с возрастом, при этом наиболее важным критерием, определяющим склонность к указанному осложнению, является выраженность симптомов по шкале IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы). Во многом определяющими параметрами, влияющими на вероятность

ишурии, считаются данные урофлоуметрии, количество остаточной мочи и объем предстательной железы [7].

Безусловно, потенцирующим влиянием на вероятность возникновения послеоперационной ОЗМ может обладать премедикация (прежде всего, атропин), применение миорелаксантов, средств общей, эпидуральной и спинномозговой анестезии, а также наркотических анальгетиков [8–10]. Однако ответ на вопрос, какой вид обезболивания повышает вероятность возникновения ишурии в послеоперационном периоде, остается дискуссионным и в настоящее время. К примеру, D. Tabaka et al. отмечают, что существенной разницы в частоте ишурии после операций под общей и спинномозговой анестезией нет [11]. Вместе с тем N. Gonullu et al. указывают на то, что после наркоза ишурия встречается чаще, чем после спинального обезболивания [12].

Учитывая особенности патогенеза ОЗМ в послеоперационном периоде, с целью профилактики столь грозного осложнения возможно назначение $\alpha 1$ -адреноблокаторов, в частности тамсулозина [13–17]. Однако до настоящего времени частота ОЗМ и ее профилактика после фаллопротезирования никем не изучалась, что послужило причиной для проведения отдельного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности назначения тамсулозина при профилактике послеоперационной ОЗМ в Клинике урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова проведено проспективное открытое исследование, в котором приняли участие 66 больных, подвергшихся хирургическому лечению ЭД в объеме фаллопротезирования трехкомпонентными гидравлическими имплантатами, в период с 2012 по 2016 г.

Все хирургические пособия выполнялись под спинномозговой анестезией. Применялся как чрезмошоночный ($n = 47$), так и подлобковый ($n = 19$) доступ.

Рисунок. Нагноение в области послеоперационной раны

В основную (I) группу вошли 32 человека. Указанные пациенты в периоперационном периоде получали α 1-адреноблокатор – тамсулозин по 0,4 мг 1 раз в сутки. В контрольную (II) группу включили 34 пациента, не получавших α 1-адреноблокатор.

Всем больным в начале фаллопротезирования выполнялось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером Фоли 14 Ch, который оставляли на последующие 10–12 ч после операции. Цилиндры гидравлического имплантата, заместившие пещеристые тела, в завершении вмешательства активировали и оставляли наполненным на те же сроки. Кроме того, в целях недопущения кровотечения в месте установки помпы под кожей мошонки и предотвращения массивной гематомы в мошоночной зоне и подкожной области ствола полового члена во всех наблюдениях после операции применялась традиционная компрессионная повязка когезивным бинтом, покрывающим указанные локализации, сроком на 10–12 ч. Удаление катетера производили в момент снятия давящей повязки непосредственно перед ее сменой на обычную и деактивацией (опорожнением цилиндров) имплантата.

Терапия α 1-адреноблокатором назначалась за 5 дней до предполагаемого хирургического лечения. Это было обосновано фармакологической особенностью тамсулозина, который на 5-й день курсового применения содержится в плазме крови на 70% больше, чем при однократном приеме препарата [20]. Пациенты продолжали прием указанного α 1-адреноблокатора на протяжении 5 дней после ФП.

Возраст больных в обеих группах был сопоставим и составил в среднем $45,2 \pm 12,4$ года в основной группе и $44,9 \pm 13,1$ года в контрольной ($p = 0,356$). Всем включенным в исследование пациентам за 7 дней до операции и через 5 дней после нее выполняли урофлоуметрию, эхографию предстательной железы, мочевого пузыря с последующим определением объема остаточной мочи. С целью систематизации жалоб пациентов (СНМП) в те же сроки применялось анкетирование по шкале IPSS.

В исследование не включали пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу рака простаты и ДГПЖ, а также больных, получавших в момент обращения в клинику α 1-адреноблокаторы.

ДГПЖ была выявлена у 13 (40,6%) и у 14 (41,24%) больных основной и контрольной групп соответственно ($p = 0,093$). При этом сумма баллов IPSS у пациентов, принимавших и не принимавших α 1-адреноблокатор, была равна $9,6 \pm 1,2$ и $9,3 \pm 2,5$ балла соответственно ($p = 0,176$).

Объем предстательной железы, по данным ТРУЗИ, у пациентов I и II групп составил $36,7 \pm 11,4$ и $35,9 \pm 10,8$ см³ соответственно ($p = 0,147$). При этом количество остаточной мочи у пациентов, получавших и не получавших тамсулозин, в периоперационном периоде составило $43,5 \pm 12,9$ и $42,7 \pm 13,3$ мл соответственно ($p = 0,168$). А средние значения Q_{\max} в I и II группах соответствовали $17,1 \pm 5,4$ и $17,2 \pm 5,1$ мл/сек ($p = 0,152$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ближайшем послеоперационном периоде ишурия была отмечена у 1 (3,1%) пациента исследуемой группы. При этом мочеиспускание у данного больного восстановилось после однократного дренирования мочевого пузыря уретральным катетером.

В контрольной группе ишурия возникла у 5 (14,7%) пациентов, что достоверно чаще ($p = 0,015$) по сравнению с исследуемыми, получавшими в периоперационном периоде тамсулозин. Восстановление самостоятельного мочеиспускания после однократного дренирования мочевого пузыря отмечено у 3 (60%) больных, а 1 (20%) больному потребовалась двукратная катетеризация. Еще в 1 (20%) наблюдении в течение 3 дней удалось восстановить микцию на фоне дренирования мочевого пузыря постоянным катетером, который был установлен на такой срок в связи с неудавшимися попытками восстановления мочеиспускания на 1-е и 2-е сутки после операции. В описанном наблюдении в дальнейшем отмечалось нагноение послеоперационной раны (рис.), что потребовало более длительной (25 дней) антибактериальной терапии до момента заживления раны вторичным натяжением.

Результаты сравнения субъективных и объективных параметров мочеиспускания в основной и контрольной группах через 5 дней после фаллопротезирования приведены в таблице.

Примечательно, что выраженность СНМП и объективных расстройств мочеиспускания после проведенного фаллопротезирования у пациентов I группы была достоверно ниже, чем у исследуемых, получавших в периоперационном периоде α 1-адреноблокатор.

Таблица. Показатели мочеиспускания у пациентов I и II групп после протезирования полового члена

Параметры мочеиспускания	I группа (n = 32)	II группа (n = 34)	p
IPSS	$7,3 \pm 2,1$	$11,5 \pm 3,2$	0,012
Q_{\max}	$19,8 \pm 4,7$	$14,9 \pm 4,0$	0,009
V _{остаточной мочи}	$33,6 \pm 10,3$	$55,8 \pm 14,9$	0,007

Побочных эффектов при периоперационном приеме тамсулозина не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Любое хирургическое лечение всегда протекает на фоне повышенного тонуса симпатической нервной системы, что сопровождается увеличением выброса катехоламинов, благодаря чему возрастает стимуляция α_1 -адренорецепторов в области задней уретры и предстательной железы, создавая динамический компонент обструкции. В особенности указанные процессы усугубляются после проведения уретрального катетера с целью дренирования мочи. В конечном итоге все вышесказанное может приводить к возникновению послеоперационной ишурии в сочетании с гипотонией детрузора [17].

При фаллопротезировании трехкомпонентными имплантатами, вне зависимости от вида применяемой анестезии, катетеризация мочевого пузыря выполняется облигатно в связи с необходимостью опорожнения последнего для безопасной установки резервуара в ретциево пространство [25]. Несомненно, что именно катетеризация является основным фактором, повышающим риск послеоперационной ишурии. В особенности указанный предрасполагающий фактор реализует свое негативное влияние в сочетании с другимиотягающими обстоятельствами, касающимися расстройств мочеиспускания (СНМП, ассоциированные с ДГПЖ, неудовлетворительной Q_{\max} и наличие остаточной мочи) [23].

Принимая во внимание полученные результаты, с целью профилактики послеоперационной ОЗМ и других расстройств мочеиспускания после фаллопротезирования наиболее эффективным следует признать применение α_1 -адреноблокаторов. Использование тамсулозина с этой целью, с учетом его слабого влияния на гемодинамические параметры и хорошего профиля переносимости, в достаточной степени целесообразно, в силу того, что протезиро-

вание полового члена чаще выполняется у пациентов старших возрастных групп [3, 4, 24].

По данным литературы, уретральные катетеры в 30–80% наблюдений являются входными воротами для госпитальной инфекции [18]. Известно, что после такого дренирования на его внутренней и наружной поверхностях формируются биопленки, продуцентами которых могут быть как микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт, так и микробы, имеющие экзогенную природу, например микрофлора кожи рук [19]. В проведенном исследовании отягощающей причиной, которая вызвала инфицирование области раны в 1 (2,9%) наблюдении, явилась непосредственная близость расположения области доступа при фаллопротезировании к постоянному уретральному катетеру, который вынуждены были применять на протяжении 3 суток по поводу послеоперационной ишурии. Описанное осложнение обусловило более длительную антибактериальную терапию, заживление операционного дефекта кожи вторичным натяжением и создало угрозу возникновения протезной инфекции, требующей удаления дорогостоящего имплантата без покрытия гарантией производителя. Указанная ситуация была отмечена только в контрольной группе пациентов, не получавшей тамсулозин, что дополнительно обосновывает профилактическое назначение α_1 -адреноблокаторов после протезирования полового члена.

ВЫВОД

Назначение α_1 -адреноблокатора тамсулозина за 5 дней до фаллопротезирования с продолжением его приема в течение последующих 5 дней позволяет снизить риск возникновения послеоперационной ишурии на 11,6%. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать назначение α_1 -адреноблокаторов в периоперационном периоде у описанной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Speakman MJ, Kirby RS, Joyce A et al. Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, 2004, 93: 985-90.
2. Anderson KE et al. *Neurourology Urodynamics*, 2011, 30(3): 292-301.
3. Котанс А.Я. Диагностика эректильной дисфункции, хирургическое лечение ее артериальной формы. Дисс. канд. мед. наук. М. 2008.
4. Живов А.В. Оценка влияния лечения эректильной дисфункции на качество жизни больных. Дисс. канд. мед. наук. М. 2007.
5. Davies AH, Cranston D. Urinary retention after pyeloplasty. *Br. J. Urol.*, 1991 May, 67(5): 456-8.
6. Demirel A, Polat O, Siyez E, Bayraktar Y. Urinary retention after renal and ureteric surgery. *Br. J. Urol.*, 1993 Jul, 72(1): 54-5.
7. Boyle P. Some remarks on the epidemiology of acute urinary retention. *Arch Ital Urol. Androl.*, 1998 Apr, 70(2): 77-82.
8. Кубариков П.Г., Давидов М.И. Острая задержка мочеиспускания. Учебно-метод. пособие, Пермь, 1992.
9. Powell PH, Smith PJ, Feneley RC. *Bnt. J. Urol.*, 1980, 52(5): 520-522.
10. Hansen BJ, Rosenberg J, Andersen JT. Urinretention ved postoperativ smertebehandling med epidurale opioid. *Ugeskr. Laeger*, 1990, May 28, 152(22): 1574-7.
11. Tabaka D, Kemp D. Postoperative urinary retention. Part II – A retrospective study. *J. Post. Anesth. Nurs.*, 1990 Dec, 5(6): 397-400.
12. Gonullu NN, Gonullu M, Utkan NZ, Dulger M, Gokgoz S, Karsli B. Postoperative retention of urine in general surgical patients. *Eur. J. Surg.*, 1993 Mar, 159(3): 145-7.
13. Жирникова М.Л., Винаров А.З., Машковский М.Д., Пытель Ю.А. Блокаторы α_1 -адренорецепторов в терапии больных аденомой предстательной железы. В кн. «Материалы Пленума Всероссийского общества урологов», Пермь. 1994. С. 260-267.
14. Furuya S, Kumamoto Y, Vokoyama E. Dynamic aspect of obstruction hypertrophy prostatic. *J. Urol. Jap.*, 1982, 74: 14-16.
15. Мазо Е.Б., Чепуров А.К., Кривобородов Г.Г., Тарасова Е.В., Маленко В.П. Фармакопрофилометрия с α_1 -адреноблокаторами в диагностике динамической инфравезикальной обструкции в зоне пузырно-уретрального сегмента. *Урология*, 1998, 6: 21-23.
16. Furuya S, Kumamoto Y, Vokoyama E. Dynamic aspect of obstruction hypertrophy prostatic. *J. Urol. Jap.*, 1982, 74: 14-16.
17. Мельников А.В. Послеоперационная острая задержка мочеиспускания. Дисс. канд. мед. наук. М., 2002.
18. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 17(4): 299-303.
19. Holá V, Ruzicka F, Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2010, 59(3): 525-528.
20. Сивков А.В., Аполинкин О.И., Толстова С.С., Карпов В.К., Ощепков В.Н., Чураков Б.И. Применение тамсулозина (Омник) в качестве прогностического теста эффективности лечения ДГПЖ α_1 -адреноблокаторами. В кн. «Пленум правления Российского общества урологов». М., 1998. С. 240-241.
21. Перепанова Т.С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*, 2013, 4(37).
22. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 17(4): 299-303.
23. Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю. Медикаментозная терапия у больных аденомой предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем. *Consilium Medicum*, 2011, 7: 12-15.
24. Michel MC et al. The pharmacokinetic profile of Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS®). *Eur. Urol.*, 2005, Suppl. 4: 15-24.
25. Ectopic Reservoir Placement – No Longer in the Space of Retzius Paul E. Perito, MD Perito Urology, Coral Gables Hospital, Miami, FL, *J Sex Med*, 2011, 8: 2395-2398.

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СЕМЯИЗВЕРЖЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

В проспективном исследовании изучена эффективность терапии, проводимой в течение 1 мес. лечения вторичного преждевременного семяизвержения (ВПС), ассоциированного с эректильной дисфункцией, с применением монотерапии тадалафилом и комбинированным назначением последнего с биологически активной добавкой Нейродоз, содержащей прекурсоры серотонина. Пациенты 1-й группы (n = 47) принимали ингибитор фосфодиэстеразы-5 в дозировке 5 мг ежедневно. Больные 2-й группы (n = 58) дополнительно получали вышеназванный препарат с предшественниками серотонина по 2 капсулы 2 раза в день. Эффективность лечения ВПС в 1-й и 2-й группах отмечена у 35 (74,5%) и 48 (82,7%) пациентов соответственно при одинаково достоверном ($p < 0,001$) улучшении эректильной функции.

Ключевые слова:

вторичное преждевременное семяизвержение
эректильная дисфункция
лечение
Нейродоз

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное семяизвержение (ПС) относят к социально значимым заболеваниям, его распространенность в российской популяции достигает 27,7%. Указанное сексуальное нарушение является одной из наиболее частых копулятивных дисфункций у мужчин [1].

Согласно последнему определению ускоренной эякуляции, предложенному российскими авторами, преждевременным является семяизвержение, возникающее постоянно или периодически без должного контроля над ним до введения полового члена во влагалище (ejaculatio ante portas) или менее чем через 2 мин после интроекции (ejaculatio praesox), что сопровождается обеспокоенностью мужчины состоянием эякуляторной функции, сексуальной неудовлетворенностью партнерши и межличностными конфликтами в паре [2]. В настоящее время, согласно рекомендациям Европейской (EAU) ассоциации урологов, выделяют первичное ПС (ППС), которое констатируется при возникновении нарушения с момента сексуального дебюта, и вторичное ПС (ВПС), диагностируемое в случае анамнестического указания на наличие периода половой жизни с нормальной продолжительностью коитуса [3].

Одной из частых причин ВПС является эректильная дисфункция, проявляющаяся стойкой неспособностью к достижению эрекции, достаточной для осуществления полового акта [4]. В настоящее время и российские, и зарубежные эксперты сходятся во мнении, что лечение указан-

ной формы ускоренной эякуляции должно заключаться в эффективной коррекции эрекции функции. Преимущественно подобное лечение осуществляется с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5) [3, 5].

Наряду с этим, в последние годы появились сведения, подтверждающие роль дисрегуляции серотонина (5-НТ), обусловленной определенными генотипами гена транспортера серотонина (5-НТТЛР), не только в генезе ППС, но и в развитии ВПС [6]. Полиморфизм указанного гена обуславливает концентрацию серотонина в синаптических щелях серотонинэргических нейронов головного мозга, регулирующих процесс эякуляции. При ПС имеет место сниженная концентрация указанного нейромедиатора в соответствующих синапсах. В этой связи большой интерес представляют исследования, направленные на изучение эффективности терапии, направленной на нормализацию уровня церебрального серотонина у пациентов с ВПС.

В настоящее время единственным препаратом, существенно влияющим на серотониновую дисрегуляцию в церебральных синапсах, является дапоксетин, относящийся к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина [7]. Однако, несмотря на пройденную регистрацию указанного препарата, он все еще недоступен в аптечных сетях Российской Федерации ввиду политики компании-производителя. Вместе с тем на отечественном фармацевтическом рынке представлена произведенная в России биологически активная добавка (БАД) Нейродоз®, содержащая, в частности, прекурсоры серотонина (аминокислоты L-триптофан и L-глутамин), предположительно способствующие его синтезу в соответствующих нейронах головного мозга.

С учетом всего вышесказанного основной задачей нашего исследования стало изучение эффективности лечения ВПС, ассоциированного с ЭД, с применением указанной субстанции в составе комбинированной терапии с ИФДЭ-5.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании, проведенном на кафедре урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с декабря 2014 г. по ноябрь 2015 г., участвовало 105 пациентов с ВПС, обусловленным ЭД, в возрасте $36,2 \pm 9,1$ года. На первичном этапе для определения соответствия жалоб признакам ускоренной эякуляции и рассмотрения больных для включения в исследовательскую работу применялся некантитивный опросник «Критерии преждевременного семяизвержения» (КриПС), состоящий из 5 вопросов. ПС диагностировали при положительном ответе на все пункты анкеты.

Для констатации ВПС дополнительно учитывались данные анамнеза, указывающие на наличие жалоб на недостаточную продолжительность коитуса, возникшую после периода сексуальной жизни с нормальной длительностью полового акта. Хронологически приобретенное ПС следовало вслед за возникновением ЭД. В связи с этим обязательным условием включения в исследование являлось наличие расстройств эрекции, которые подтверждали при анкетировании по сокращенному опроснику Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5). Согласно рекомендованному при ЭД объему обследования [3], всем пациентам с учетом имеющихся расстройств эрекции осуществлялось определение плазменного уровня гликемии, общего тестостерона и липидного профиля натощак с 7.30 до 11 утра.

Все кандидаты на включение в исследование проводили измерение времени интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗС) с целью характеристики продолжительности фрикционной фазы до момента эякуляции. Измерение проводилось самостоятельно с помощью секундомера с момента интродекции (введения полового члена во влагалище партнерши) до наступления выброса семенной жидкости из наружного отверстия уретры, сопровождающегося оргастическими ощущениями. Осуществлялось хронометрирование не менее 2 половых актов, совершенных за 1 нед. В исследование вошли пациенты с ВИЗС < 2 мин.

В исследовательскую работу не включались:

- пациенты, имевшие в анамнезе операции на предстательной железе;
- больные с расстройствами мочеиспускания (гиперплазия предстательной железы, нейрогенный мочевого пузыря, склероз шейки мочевого пузыря, камни мочевого пузыря, структура уретры, острый простатит);
- пациенты, злоупотребляющие алкоголем;
- больные, получающие нитраты;
- гипогонадные мужчины (при плазменном содержании общего тестостерона в утренней крови < 12 нмоль/л);
- пациенты с тяжелыми сердечными заболеваниями (нестабильная стенокардия, перенесенный за предшествующие 6 мес. инфаркт миокарда, неконтролируемая аритмия, неконтролируемая фибрилляция/трепетание предсердий (ЧСС более 100 уд/мин), выявленные на этапе скрининга, сердечная недостаточность, III/IV функциональный класс, с удлинением интервалом QT);

- больные систолическим давлением ниже 90 мм рт. ст.;
- пациенты с положительной реакцией на ВИЧ;
- больные с тяжелыми хроническими заболеваниями печени;
- пациенты со склонностью к кровоточивости;
- больные с пептической язвой в стадии обострения;
- пациенты с анамнестическими указаниями (за последние 5 лет) на злокачественную опухоль (кроме плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи);
- если, по мнению врача-исследователя, участие в исследовании представляет угрозу для больного.

Всего в исследование, соответственно критериям включения и исключения, были отобраны 113 пациентов. Однако в последующем 8 больных по разным причинам не явились на контрольные осмотры, в связи с чем их данные были исключены из анализа. Оставшиеся 105 пациентов были случайно разделены на 2 группы. 1-я группа была представлена 47 больными, которым в течение 1 мес. проводилась ежедневная терапия ИФДЭ-5 тадалафилом 5 мг. Во 2-ю группу вошли 58 пациентов, получавших на протяжении того же периода времени, помимо базового лечения тадалафилом 5 мг, препарат Нейродоз, содержащий, в частности, предшественники серотонина по 2 капсулы 2 раза в день. Описанные группы были сопоставимы по возрасту, показателю МИЭФ-5 и ВИЗС.

Всем 105 пациентам, включенным в исследование, были взяты образцы крови для определения полиморфизма гена транспортера серотонина. При этом дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из периферической крови исследуемых стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Сформированную ДНК промывали 70%-ным раствором этилового спирта, подсушивали на воздухе, растворяли в деионизированной воде и хранили при -20 °С. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Амплификацию изученных локусов осуществляли с помощью метода ПЦР синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (г. Москва). Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующей эндонуклеазой рестрикции. Разделение фрагментов ДНК, в зависимости от размера, реализовывали при помощи электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле или в 2%-ном агарозном геле. В качестве маркера молекулярного веса использовали 2-Log Ladder (0,1–10,0 кб) (New England Biolabs, США). После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете.

Повторное анкетирование по КриПС и МИЭФ-5, а также сбор сведений по ВИЗС за последнюю неделю лечения проводили в день завершения медикаментозной терапии. Дополнительно во время указанного визита больным задавали вопрос об общей удовлетворенности от проведенных лечебных мероприятий (GAQ), на который можно было ответить односложно положительно или отрицательно.

Полученные сведения были занесены в электронную базу данных и обрабатывались в лицензионном программном пакете PASW Statistics 18 и Excel 2007. Вычислялись дескриптивные статистические показатели: среднее арифметическое (M) и среднеквадратическое отклонение (σ). При анализе данных, характеризующихся чрезмерной вариабельностью, определяли медиану, а также 5 и 95 процентиля.

Для доказательства значимости отличий между средними величинами (p) использовался критерий Стьюдента (t). При выявлении различия между долевыми величинами применяли логлинейный анализ. В случае если показатель p имел значение менее 0,001, обозначали, что $p < 0,001$. При различиях, составляющих более 0,001, указывались точные величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам анкетирования по КриПС на завершающем этапе проведенной терапии отсутствие ВПС было отмечено у 35 (74,5%) и 48 (82,7%) пациентов, получавших монотерапию ИФДЭ-5 и комбинированное лечение с дополнительным назначением БАД Нейродоз, содержащей предшественники серотонина ($p < 0,0001$).

Распределение указанных пациентов, в зависимости от генотипа гена транспортера серотонина, приведено в *таблице 1*.

Таблица 1. Эффективность лечения ВПС на фоне ЭД у пациентов 1-й и 2-й группы с учетом полиморфизма 5-HTTLPR по результатам анкетирования по КриПС

Генотип 5-HTTLPR	Число пациентов, избавившихся от ВПС, ассоциированного с ЭД, по результатам анкетирования по КриПС					
	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 58)		
	Абс.	%	% от генотипа	Абс.	%	% от генотипа
LaLa	6	12,8	75	6	10,3	60
LaLg	3	6,4	100	1	1,7	50
LgLg	4	8,5	100	2	4,0	40
SLa	11	23,4	84,6	15	25,9	100
SLg	5	10,6	100	6	10,3	75
SS	6	12,8	42,9	18	31	100

По представленным результатам прослеживается тенденция, указывающая на большую эффективность комбинированной терапии с применением прекурсоров серотонина и тадалафила у пациентов с генотипами гена транспортера серотонина, содержащими S-аллель.

Результаты анкетирования по шкале МИЭФ-5 в группах обобщены в *таблице 2*.

В обеих группах отмечено достоверное улучшение состояния эректильной функции при отсутствии достовер-

Таблица 2. Динамика состояния эректильной функции пациентов с ВПС, ассоциированным с ЭД, на фоне лечения

Группы	До лечения	После лечения	p
Группа 1 (n = 47)	17,98 ± 2,317	21,43 ± 2,194	<0,0001
Группа 2 (n = 58)	17,76 ± 2,155	21,47 ± 2,154	<0,0001

ных межгрупповых отличий между исходными ($p = 0,619$) и конечными ($p = 0,926$) значениями.

Изменение ВИЗС в группах на фоне проводимого лечения приведен на *рисунке*.

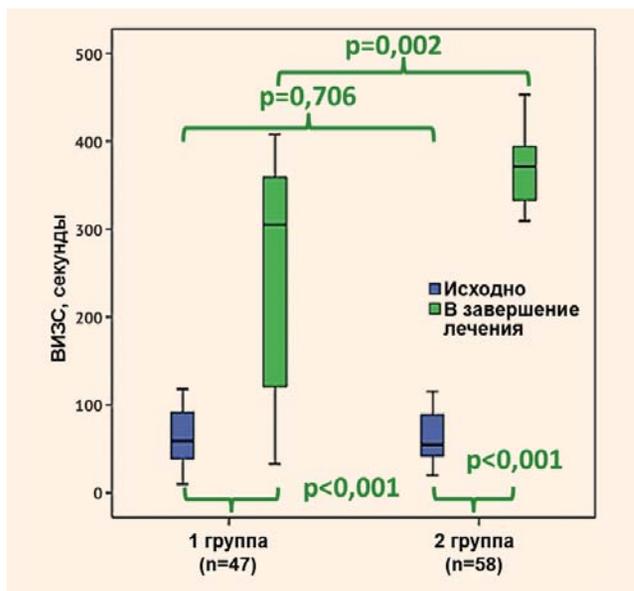
По представленным данным исходные и конечные значения ВИЗС в группах достоверно отличались ($p < 0,001$). Вместе с тем при сравнении межгрупповых финальных параметров продолжительности полового акта отмечено, что пациенты, получавшие комбинированное лечение с включением предшественников серотонина, имели большую пролонгацию коитуса, нежели больные, принимавшие эректогенную монотерапию.

Положительно при анкетировании по GAQ результативность лечения оценили 33 (70,2%) и 47 (81%) пациентов 1-й и 2-й группы соответственно ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило еще раз подтвердить влияние ЭД на возможность возникновения ВПС [3, 4]. Кроме того, подтверждено, что улучшение эректильной функции с помощью ИФДЭ-5 у пациентов данной категории позволяет корректировать эякуляцию более чем у 2/3 больных.

Рисунок. Сравнение влияния на продолжительность коитуса монотерапии тадалафилом (n = 47) и комбинированного назначения тадалафила и Нейродоза (n = 58) при ВПС, ассоциированном с ЭД



С.А. МАРТЫНОВ¹, к.м.н., М.В. ШЕСТАКОВА¹, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, И.М. КУТЫРИНА², д.м.н., профессор¹ Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

По определению Организации Объединенных Наций, сахарный диабет (СД) считается первым из неинфекционных заболеваний, приобретших характер эпидемии [1]. По прогнозам Международной диабетологической федерации (IDF), к 2030 г. популяция больных СД может достигнуть 552 млн человек [2]. В Российской Федерации (РФ) в начале 2011 г. было зарегистрировано 3 млн 269 тыс. больных СД, хотя данные выборочных эпидемиологических исследований в различных регионах страны свидетельствуют о том, что реальная численность больных СД может достигать 9 млн человек [3]. Стремительный рост заболеваемости СД, в основном за счет СД 2-го типа, и развитие сопряженных с диабетом и часто приводящих к инвалидизации больного микро- и макрососудистых осложнений требуют огромных финансовых затрат на лечение и медико-социальную реабилитацию.

Ключевые слова:

сахарный диабет

анемия

хроническая болезнь почек

средства, стимулирующие эритропоэз

эпоэтин-альфа

Одним из грозных осложнений СД является формирование диабетического поражения почек [4, 5]. По данным ежегодного регистра US Renal Data System 2012, в 2010 г. в структуре всех пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), больные СД составили 38,5% (224 417 чел.) [6]. Следует отметить, что среди них больные СД 2-го типа занимали 83,4% случаев (192 412 чел.). В увеличение количества больных СД 2-го типа с почечной недостаточностью вносит свой вклад имеющаяся у большинства этих пациентов изначально, до выявления заболевания, сопутствующая патология – артериальная гипертензия (АГ), метаболические нарушения (гиперлипидемия с атеросклерозом, ожирение, гиперурикемия), кардиоренальный синдром, хроническая инфекция мочевых путей [5].

Среди таких проявлений почечной недостаточности, как уремическая интоксикация, нарушение водно-электролитного баланса и минерально-костного обмена, АГ, анемия считается одним из основных, частота и тяжесть ее нарастает по мере прогрессирования поражения почек. Эпидемиологическое исследование, организованное ФГБУ «Эндокринологический научный центр», показало, что анемия является маркером выраженности пора-

жения гломерулярного аппарата и снижения фильтрационной функции при диабетическом поражении почек. Так, у обследованных нами больных СД 1-го и 2-го типа (2 015 чел.) частота анемии увеличивалась пропорционально нарастанию альбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), достигая 80% на додиализной стадии ХБП [5, 7]. Эта взаимосвязь была четко продемонстрирована в популяции больных СД 1-го типа с поражением почек, представляющей модель «истинной» диабетической нефропатии (рис. 1, 2).

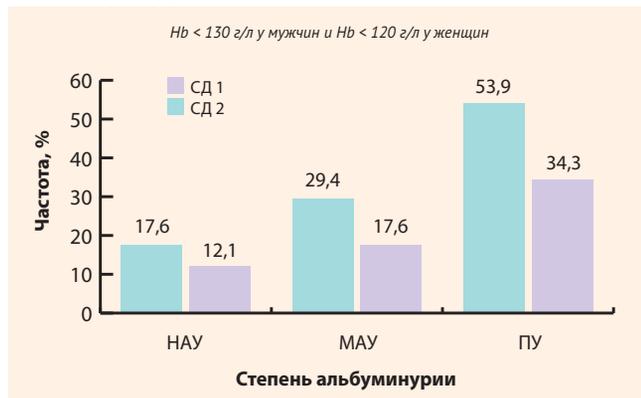
Развитие микрососудистого осложнения со стороны почек может явиться не только ведущей первопричиной анемии (нефрогенной), но и дополнительным фактором усиления уже существующего и часто нераспознанного анемического синдрома, связанного с диабетом. Популяционное исследование NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) выявило, что анемия у больных СД встречается в два раза чаще, чем в группе без диабета, при сопоставимом уровне азото-выделительной функции почек [8].

Основными причинами анемии у больных СД при отсутствии почечной недостаточности являются:

- хроническая гипергликемия, изменяющая реологическое состояние крови в сторону повышения ее вязкости с деформацией эритроцитов и развитием склонности к адгезии, которые в совокупности с неферментным гликированием мембраны эритроцитов с нарушением ее проницаемости и накоплением конечных продуктов гликозилирования на мембране снижают продолжительность жизни эритроцитов и способствуют нарушению их функциональных способностей [9];

- наличие хронического системного воспаления с гиперпродукцией цитокинов (TNF- α , интерферон- γ , интерлейкин-1), вызывающее подавление пролиферации пред-

Рисунок 1. Распространенность анемии у больных СД 1-го (n = 807) и 2-го типа (n = 1 208) в зависимости от альбуминурии



шествеников эритроцитов в костном мозге и негативно влияющее на обмен железа [10].

Ведущей причиной анемии у больных СД с поражением почек на стадии почечной недостаточности является снижение продукции гормона эритропоэтина (ЭПО) пораженными почками [11]. Нефрогенная анемия, связанная с дефицитом выработки ЭПО, характеризуется как нормоцитарная (нормальный средний объем эритроцитов (MCV)) и нормохромная (среднее содержание Hb в эритроците (MCH) в норме). Установлено, что при прогрессирующих недиабетических заболеваниях почек продукция ЭПО почками в ответ на анемию может быть сохраненной при уровне СКФ более 30–40 мл/мин/1,73 м² [12, 13], в то время как нами было продемонстрировано, что у больных СД 1-го и 2-го типа с поражением почек неадекватная выработка ЭПО почками в ответ на анемию/гипоксию наблюдается уже при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [14]. Об этом свидетельствует отсутствие обратной физиологической связи между уровнем ЭПО и гемоглобином крови (Hb) у больных СД 1-го и 2-го типа с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² у в отличие от группы пациентов с ЖДА и без ХБП, изученных в исследовании Vosman и соавт. [15]. Данный феномен называют функциональным, или относительным, дефицитом ЭПО, при котором уровень ЭПО в крови остается в пределах нормальных значений, не соответствующий пониженному значению Hb.

Другими ведущими причинами недостаточной продукции ЭПО почками у больных с диабетическим поражением почек считаются:

- дисфункция фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1α) с развитием нарушения транскрипции гена ЭПО [16];
- автономная нейропатия, приводящая к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом ЭПО [17];
- системное воспаление и атеросклероз и связанное с ним образование провоспалительных цитокинов, подавляющих образование ЭПО [18];
- оксидативный стресс, при котором реактивные метаболиты кислорода могут индуцировать деградацию HIF-

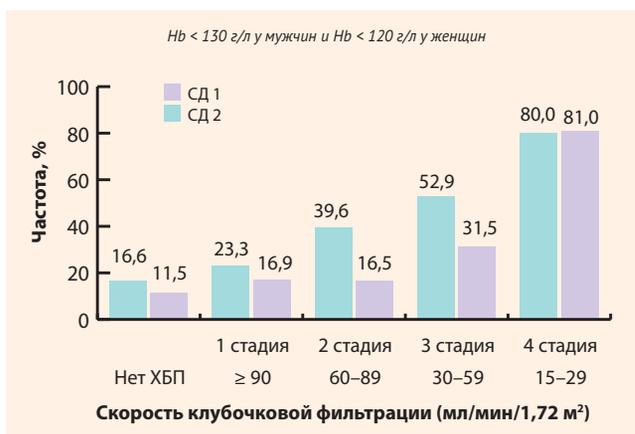
1α, тем самым отрицательно влияя на ответ перитубулярных клеток на гипоксию и продукцию ЭПО [19];

■ блокада ренин-ангиотензиновой системы ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), тормозящая рост клеток предшественников эритропоэза, повышающая в плазме содержание регулятора стволовых клеток (Ac-SDKP), который подавляет образование мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток и снижает продукцию IL-12, стимулятора выработки ЭПО [20]. Следует отметить, что иАПФ при постоянном приеме в высоких дозах может снижать уровень Hb, но не столь значительно, что не имеет существенного клинического значения по сравнению с его доказанными нефро- и кардиопротективными эффектами.

В настоящее время критерием диагностики анемии при диабетическом поражении почек, как и у всей популяции больных с ХБП, считается снижение уровня Hb крови менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин [21], что соответствует общепопуляционным критериям, установленными ВОЗ [22].

Прежде чем как поставить диагноз анемии почечного генеза и инициировать терапию средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ), необходимо исключить возможные другие причины ее развития, не связанные с заболеванием почек, – хроническая кровопотеря, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования, гемолиз, заболевания крови и др. Наиболее часто у больных с ХБП наблюдается дефицит железа в организме, обусловленный многими внешними и внутренними факторами и патологическими состояниями. Недостаток железа требует своевременной диагностики и лечения до начала терапии ССЭ, т. к. от этого во многом зависит эффективность лечения ССЭ. Коррекция железodefицитного состояния может привести к повышению уровня Hb и отсрочить начало применения ССЭ. В последних практических рекомендациях KDIGO (Kidney Disease Improving Global outcome) по анемии при ХБП указано, что у больных с ХБП и анемией необходимо до применения ССЭ начать терапию парентеральными/

Рисунок 2. Распространенность анемии у больных СД 1-го (n = 807) и 2-го типа (n = 1 208) в зависимости от наличия и стадии ХБП



пероральными препаратами железа для достижения целевых показателей: насыщения трансферрина железом (НТЖ) $\leq 30\%$ и ферритина ≤ 500 нг/мл [21]. Их нижними допустимыми границами можно считать НТЖ 20%, ферритина 100 нг/мл у больных на додиализной стадии ХБП и 200 нг/мл у больных на диализе [23]. В дальнейшем при назначении ССЭ рекомендуется поддерживать вышеуказанные целевые границы в зависимости от ответа организма больного на проводимое лечение.

Одним из значимых факторов, влияющих на эффективность коррекции анемии, является наличие у больного острого или хронического очага инфекции (вирусная, бактериальная). Купирование воспалительного процесса может привести к повышению уровня Hb и отдалить назначение ССЭ. Необходимо иметь в виду, что железо является нутриентом для большинства патогенных микробов, и его применение, особенно парентеральное, требует индивидуального подхода к каждому конкретному клиническому случаю в зависимости от неотложности, тяжести инфекции и дальнейшего прогноза [21].

Коррекция почечной анемии, обусловленной дефицитом синтеза ЭПО, с использованием ССЭ стала возможной с конца 80-х и в начале 90-х гг. XX в. после получения методом генной инженерии рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО). Одним из важных факторов изобретения ССЭ являлось то, что оно позволяло отказаться от переливания крови и связанного с ним риска передачи таких тяжелых инфекционных заболеваний, как гепатит В и С, вирус иммунодефицита человека [11, 21].

Первые исследования с применением ССЭ у больных ХБП продемонстрировали улучшение качества жизни, когнитивных функций, уменьшение степени гипертрофии левого желудочка и торможения прогрессирования почечной недостаточности [24, 25]. Эти данные и результаты большинства последующих рандомизированных исследований подтвердили концепцию эффективности повышения уровня Hb до нормальных значений и способствовали широкому внедрению в клиническую практику ССЭ [25]. До недавнего времени в ведущих рекомендациях по коррекции анемии у больных ХБП подчеркивалось, что лечение ССЭ необходимо начинать при снижении Hb менее 110 г/л, при этом верхний предел повышения уровня Hb на фоне терапии был установлен только у больных СД, особенно с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – до 120 г/л [23, 24]. Учитывая то, что сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности больных ХБП, особенно СД 2-го типа, одним из актуальных вопросов в лечении анемии ССЭ до сих пор является выбор наиболее приемлемого и безопасного для сердечно-сосудистой системы целевого уровня Hb.

Одним из первых крупных исследований, показавшим отрицательное влияние повышения уровня Hb крови до нормальных значений, было American Normal Haematocrit Trial, проведенное среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и клиническими признаками сердечной недостаточности, находящихся на лечении гемодиализом [26]. Целью исследования было изучение влияния норма-

лизации уровня гематокрита крови (Hct) (у 618 чел., из них 42% составили больные СД) по сравнению с низким его уровнем (у 615 чел., из них СД страдали 46%) на смертность и частоту развития сердечно-сосудистых событий. Через 14 мес. наблюдения исследование было приостановлено в связи с тем, что в группе больных, достигших целевого Hct $42 \pm 3\%$ (Hb 140 ± 10 г/л), число смертей и нефатальных случаев инфаркта миокарда (ИМ) составило 33 против 27% в группе больных, где значение Hct поддерживалось на более низком уровне – $30 \pm 3\%$ (Hb 100 ± 10 г/л).

Другим, подтвердившим неблагоприятное влияние высокого значения Hb крови явилось исследование CHOIR (Correction of Haemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) среди 1 432 больных на додиализной стадии ХБП (СКФ до 15–50 мл/мин/1,73 м²) [27]. Целью этого исследования также было изучение частоты развития сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, мозговой инсульт) в группе больных с целевым Hb 135 г/л (715 чел.) в сравнении с больными с уровнем Hb 113 г/л (717 чел.) на фоне лечения эпоэтином- α . В первой группе больные СД составили 46,8%, во второй – 50,8%. Исследование длилось около 16 мес. и было завершено раньше, чем предполагалось, в связи с получением значимых конечных точек наблюдения уже на промежуточном этапе и нецелесообразности его дальнейшего продолжения. Так, в группе больных с целевым Hb крови 135 г/л наблюдалось достоверно большая частота сердечно-сосудистых событий – у 17,5% по сравнению с группой, где целевой уровень Hb был 113 г/л – у 13,5%.

В исследовании CREATE (Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta) с участием 603 больных с ХБП с СКФ 15–35 мл/мин, получающих лечение эпоэтином- β , изучали преимущество полной коррекции анемии на частоту развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с частичной коррекцией, начатой до наступления терминальной стадии ХБП. Группа с целевым уровнем Hb 130–150 г/л (301 чел.) включала 20% больных СД, среди больных с целевым значением Hb 105–115 г/л (302 чел.) СД страдали 21%. По результатам исследования между группами не было получено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная смерть, ИМ, острая сердечная недостаточность, мозговой инсульт, преходящие ишемические атаки, госпитализация в связи с приступом стенокардии и аритмии, осложнение заболевания периферических сосудов (ампутация и некроз), в темпах прогрессирования почечной недостаточности, также в изменении со стороны массы миокарда левого желудочка в течение 3 лет исследования, кроме улучшения качества жизни в группе больных с высоким уровнем Hb крови. Кроме того, в группе с высоким уровнем Hb было достоверно большее число больных, у которых возникла потребность в начале ЗПТ [28].

Анализ результатов вышеуказанных крупномасштабных исследований стал поводом для широкого обсуждения выбора наиболее приемлемого целевого уровня Hb крови у больных ХБП. Причиной этому послужили неодно-

значные данные в отношении «польза/риск» со стороны сердечно-сосудистой системы при коррекции анемии с использованием ССЭ. Так, в октябре 2007 г. Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) при Еврокомиссии заключило, что «польза от эпоэтинов превосходит риски, возникающие при их назначении», и рекомендовало не превышать уровень Hb более 120 г/л у всех больных, получающих лечение эпоэтинами (больные с ХБП и злокачественными заболеваниями) [29]. Схожее решение по уровню целевого значения Hb было вынесено Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [30]. В 2007 г. на основании тщательного анализа данных рандомизированных контролируемых исследований (14 исследований в популяции больных, получающих диализ и 15 – в группе больных, не получающих диализ) было выпущено дополнение к последним рекомендациям National Kidney Foundation – K/DOQI по лечению анемии при ХБП – NKF K/DOQI Update of Hb Target, где были определены целевые значения Hb у больных ХБП, получающих ССЭ уже в пределах 110–120 г/л и не выше 130 г/л (максимальный уровень) [25].

И наконец, в 2009 г. завершилось международное многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Event with Aranesp Therapy) с участием 4 038 больных СД 2-го типа, страдающих почечной недостаточностью (СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м²) [31]. Основной целью исследования явилась оценка роли коррекции анемии у больных

СД 2-го типа и ХБП в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Первая группа (2 012 чел.) получала дарбэпоэтин-α для достижения целевого уровня Hb до 130 г/л, вторая группа (2 026 чел.) находилась на плацебо, но при снижении Hb менее 9 г/дл им назначался исследуемый препарат для повышения Hb более 90 г/л. В группе лечения дарбэпоэтином-α средний Hb достиг 125 г/л, а в группе плацебо – 106 г/л. При этом в первой группе достоверно чаще происходили инсульты – у 101 больного (5%) против 53 больных (2,6%) в группе плацебо. Также в группе лечения наблюдалось больше случаев венозных и артериальных тромбозомболических событий. Частота других нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе больных с целевым уровнем Hb 130 г/л была выше, но недостоверно (31,4 против 29,7%). Кроме того, смертность от злокачественных новообразований была значимо больше у больных с онкологическим заболеванием в анамнезе, получавших дарбэпоэтин-α. Таким образом, исследование TREAT еще раз подтвердило отсутствие преимущества высокого целевого уровня Hb у больных СД 2-го типа с ХБП.

В настоящее время в качестве наиболее вероятных причин увеличения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у больных ХБП с высоким (нормальным) уровнем Hb обсуждается назначение большой дозы ССЭ, т. е. более «агрессивная» терапия для достижения целевых значений Hb. Данная тактика может привести к увеличению скорости повышения концентрации Hb, его высокой

Эральфон®
эпоэтин альфа

Эра новой жизни!



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека
Средство для профилактики и лечения анемии:

- Нефрология/Гемодиализ
- Онкология
- Акушерство/Гинекология
- ВИЧ (СПИД)
- Ревматология
- Неонатология



Реклама

cotek
www.sotex.ru

Регистрационный номер: ЛСР-006663/08 от 15.08.2008, ЛСР-000971/10 от 15.02.2010
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

вариабельности и риску превышения целевых значений [32]. Предполагают, что при значительном колебании уровня Hb развивается преходящая ишемия клеток и тканей, что способствует их дисфункции и повреждению, нарушению цепи физиологических сигналов, особенно в сердечно-сосудистой системе через реологические и гемодинамические механизмы [33]. Выявлено, что большая амплитуда колебаний Hb связана с высокой частотой госпитализаций, ее длительностью и смертностью больных [34]. Среди причин развития сердечно-сосудистых событий, независимых от уровня Hb, обсуждаются и другие эффекты ССЭ – трофическое воздействие на сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки, особенно в случае назначения высокой дозы препарата [32].

В настоящее время выбор ССЭ определяется с учетом его безопасности для больного, эффективности действия, влияния на качество жизни (кратность инъекции) и фармако-экономических особенностей

В 2010 г., после получения результатов исследования TREAT, претерпела изменение и тактика Европейской рабочей группы по анемии (Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP)) и именно в отношении популяции больных СД 2-го типа, получающих ССЭ [35]. Основные позиции, рабочей группы, дополняющие последние рекомендации NKF - K/DOQI, следующие:

- необходимо привлечение пациента в подробном обсуждении всех преимуществ и возможных рисков лечения ССЭ, в т. ч. риска возможных гемотрансфузий при выраженном снижении уровня Hb без терапии ССЭ (особенно для пациентов, настроенных на трансплантацию), и в принятии совместного решения о приемлемом для больного уровне Hb;

- лечение ССЭ не рекомендуется назначать больным с дефицитом железа в организме; назначение препаратов железа является важным фактором успешного лечения анемии ССЭ, позволяющее вводить более низкие дозы ССЭ для достижения желаемого уровня Hb.

- лечение ССЭ должно быть начато в низких дозах для предотвращения чрезмерного и быстрого подъема Hb; коррекция дозы ССЭ должна проводиться с осторожностью для профилактики высокой вариабельности значения Hb; у больных с низкой чувствительностью к терапии ССЭ и очевидными признаками утяжеления анемии, не связанными с заболеванием почек, назначение высоких доз ССЭ должно быть тщательно взвешено с учетом баланса «польза/риск».

- больным, перенесшим инсульт, возможно начало терапии ССЭ при снижении Hb менее 100 г/л после исключения других, наиболее вероятных причин анемии; для этой группы больных приемлемы более низкие целевые значения Hb – в пределах 100–120 г/л;

- у больных СД с ИБС или после перенесенного мозгового инсульта преимуществами лечения ССЭ являются снижение необходимости проведения коронарной реваскуляризации и гемотрансфузий, но необходимо учиты-

вать возможность увеличения риска развития повторного инсульта, который может зависеть от выбранного целевого уровня Hb и дозы ССЭ;

- у больных ХБП, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования, перед началом терапии ССЭ необходимо учитывать риск рецидива опухоли и связанную с ним смерть больного; у этой группы больных должны использоваться низкие дозы ССЭ;

В июне 2011 г. были опубликованы рекомендации FDA, где предписывались модифицированные рекомендации по применению ССЭ для улучшения их безопасности в США [36]. В них подчеркивается, что больные, прежде чем начать лечение ССЭ должны быть проинформированы о том, что применение ССЭ может увеличивать риск развития мозгового инсульта, ИБС, сердечной недостаточности, тромбообразования, и, следовательно, они должны тщательно обсудить с врачом вопрос соотношения риск/польза терапии ССЭ; а лечение ССЭ следует начинать только при снижении уровня Hb крови менее 100 г/л у больных с консервативной стадией почечной недостаточности и на ЗПТ. Повышение верхнего предела Hb крови более 110 г/л увеличивает развитие серьезных сердечно-сосудистых событий.

Последними международными рекомендациями, основанными на тщательной оценке клинических исследований в рамках доказательной медицины, являются «Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при ХБП 2012». В них наиболее важным является заключение о целевом уровне Hb крови [21]:

- у больных с ХБП без диализа лечение ССЭ следует начинать при снижении уровня Hb крови менее 100 г/л с учетом скорости его снижения, предшествовавшего ответу на терапию препаратами железа, риска потребности в гемотрансфузиях, других серьезных рисков, связанных с терапией ССЭ, и наличия клинических симптомов, относящихся к анемии;

- больным, находящимся на лечении диализом, лечение ССЭ предполагает недопущение снижения уровня Hb крови ниже 90 г/л, т. е. проведение терапии, поддерживающей границы Hb от 90 до 100 г/л;

- в целом всем больным ХБП, получающим ССЭ, не рекомендуется поднимать уровень более 115 г/л, кроме случаев, когда повышение Hb выше этого значения может улучшить качество жизни, но при этом больной должен быть предупрежден о возможных рисках.

Таким образом, на современном этапе наблюдается персонализация терапии ССЭ, привязанная к конкретному больному. Данный подход подразумевает совместное с больным решение о начале терапии ССЭ с учетом всех положительных и неблагоприятных факторов лечения; определение индивидуальных пределов целевого уровня Hb крови в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии, рисков их развития, онкологического заболевания; индивидуальный подбор дозы ССЭ с тщательным ее мониторингом.

Следовательно, основным принципом лечения ССЭ являются:

- **осторожное назначение ССЭ при преобладании ожидаемых положительных эффектов, чем неблагоприятных;**

Таблица. Средства, стимулирующие эритропоэз

Название препарата	Разрешенный способ введения	Длительность действия	Кратность введения
Эпоэтин альфа Эпоэтин бета Эпоэтин омега	Подкожно Внутривенно	6–9 ч	1–3 раза в нед.
Дарбепоэтин альфа	Подкожно или внутривенно	25 ч	1 раз в 1–2 нед.
Метокси-полиэтиленгликоль эпоэтин-бета	Подкожно или внутривенно	137–140 ч	1 раз в 2–4 нед.

■ необходимо начинать терапию ССЭ в наименьшей дозе, достаточной для поддержания наиболее приемлемого для конкретного больного безопасного уровня Hb.

В РФ в клинической практике имеется широкий выбор ССЭ – эпоэтинов как подкожного, так и внутри-

венного путей введения. Эти препараты в основном отличаются длительностью действия и тем самым кратностью введения (табл.). В настоящее время выбор ССЭ определяется с учетом его безопасности для больного, эффективности действия, влияния на качество жизни (кратность инъекции) и фармако-экономических особенностей.

Среди ССЭ, зарегистрированных в РФ, можно выделить отечественный препарат Эральфон® (эпоэтин-альфа), произведенный на основе субстанции (Рэпоэтин-СП), разработанной и запатентованной российскими учеными и успешно прошедшей тщательный контроль качества в Национальном институте биологических стандартов и контроля (NIBSC) в Великобритании. Особенностью препарата является то, что он – единственное отечественное ССЭ, выпускаемое в наполненных шприцах с автоматическим устройством защиты иглы, что позволяет упростить и обезопасить процесс лечения, исключить возможность неправильной дозировки препарата, обеспечивать максимальную безболезненность инъекции.



ЛИТЕРАТУРА

- URL: <http://www.idf.org/united-nations-resolution-diabetes>.
- IDF Diabetes Atlas, 5th ed., 2011.
- Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2012, 1: 7–13.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. *Диабетическая нефропатия*. М: Универсум Пабблишинг, 2000, 239 стр.
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2009, 482 стр. <http://www.usrds.org/>
- Мартынов С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*, 2008, 2(39): 16–22.
- Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Archives of Internal Medicine*, 2002, 162: 1401–1408.
- Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002, 17(Suppl 1): 67–72.
- Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 1011–1023.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М.: 2003. 447 стр.
- Artunc F, Rislser A. Serum erythropoietin concentrations and responses to anemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22: 2900–2908.
- Fehr T, Ammann P, Garzoni D, Korte W, Fierz W. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney International*, 2004, 66: 1206–1244.
- Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М., Ильин А.В., Арбузова М.И., Дедов И.И. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек. *Терапевтический архив*, 2012, 84(10): 9–13.
- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 2001, 24(3): 495–499.
- Catrina S-B, Okamoto K, Pereira T, Brismar K, Poellinger L. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1α protein stability and function. *Diabetes*, 2004, 53: 3226–3232.
- Bosman DR, Osborne CA, Marsden JT, Macdougall IC, Gardner WN, Watkins PJ. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. *Diabetic Medicine*, 2002, 19: 65–69.
- MacDougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002, 17(Suppl.1): 48–52.
- Zou AP, Cowley AW. Reactive oxygen species and molecular regulation of renal oxygenation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2003, 179: 233–241.
- MacDougall I. The role of ACE inhibitor and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1999, 14: 1836–1841.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements*, 2012, 2(4): 279–335.
- World Health Organization. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005*: WHO Global Database on Anaemia. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and Cogswell M (eds), 2008.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 2006, 47(Suppl. 3): S1–S145.
- Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004, 19(Suppl. 2): ii1–ii47.
- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2007 Update of Hemoglobin Target. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007, 50: 471–530.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 27: 584–590.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoet-
- in alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355: 2085–2098.
- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, the CREATE Investigators. Normalization of Hb level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355: 2071–2084.
- European Medicine Agency (EMA). Epoetins and risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. Public statement (23 October 2007), EMA/496188/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/49618807en.pdf>.
- Anker SD, Toto R. Future perspectives on treatment with erythropoiesis-stimulating agents in high-risk patients. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*, 2009, 2(Suppl. 1): i3–i8.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, MD, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, MD, Eckardt K-U, Feysi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, MD, McGill JB, McMurray JJV, Parfrey P, Parving H-H, Remuzzi G, MD, Singh AK, Solomon SD, Toto R for the TREAT Investigators. A trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361: 2019–2032.
- Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-Stimulating Agents – Time for a Reevaluation. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362: 189–192.
- Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anemia management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22: 2129–2132.
- Ebben J, Gilbertson DT, Foley RN, Collins J. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, 1: 1205–1210.
- Locatelli F, Aljama P, Canaud B et al. Target haemoglobin to aim with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010. Advance Access published online on June 29. doi:10.1093/ndt/gfq336. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259639.htm>.

АЛОГЛИПТИН – ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ДПП-4 С ФОКУСОМ НА КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ

Сахарный диабет 2-го типа и его хронические осложнения являются одной из глобальных проблем, с которой сталкивается мировое сообщество. Продолжается поиск сахароснижающих препаратов с минимальным риском развития нежелательных явлений, таких как гипогликемия и прибавка массы тела. В данном обзоре обсуждается новый препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 алоглиптин. Результаты клинической оценки эффективности и безопасности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в виде монотерапии и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами дают дополнительные преимущества в коррекции гипергликемии.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
ингибитор дипептидилпептидазы-4
алоглиптин

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – тяжелое и прогрессирующее заболевание, клинические проявления и осложнения которого обусловлены хронической гипергликемией [1]. Российская Федерация уже входит в десятку стран, в которых наибольшее число людей страдают СД [2]. Эксперты IDF к 2035 г. прогнозируют увеличение количества больных на 55% – до 592 млн [3].

Микро- и макрососудистые осложнения СД 2-го типа – одна из самых актуальных проблем здравоохранения, с которой сегодня сталкивается мировое сообщество. Скачкообразное увеличение распространенности СД вносит существенный вклад в увеличение общих расходов [4].

В настоящее время целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) устанавливается индивидуально для каждого пациента в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений, рисков развития гипогликемий. Помимо модификации образа жизни, что является основой терапии СД 2-го типа при любом исходном уровне HbA1, для снижения уровня глюкозы в крови используются разные классы сахароснижающих препаратов. Для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений СД 2-го типа выбор должен быть отдан препаратам с минимальным побочным эффектом. Обладая рядом преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β-клеток, низкий риск гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, способность контролировать массу тела), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД 2-го типа [5]. Было пока-

зано, что некоторые ИДПП-4 превосходят традиционные пероральные гипогликемические препараты в плане эффективности и переносимости [6–9].

ИНКРЕТИНОВЫЙ ЭФФЕКТ

ГПП-1 занимает центральное место среди инкретинов в поддержании нормального углеводного обмена. Инкретиновый эффект – глюкозозависимая секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы – был впервые описан двумя независимыми учеными (Etrick, McIntyre) еще в 1964 г. [10].

В различных исследованиях показано, что в патогенезе СД 2-го типа важную роль играют не только инсулинорезистентность и относительная/абсолютная недостаточность инсулина, но и нарушения, связанные с системой инкретинов. У пациентов с СД 2-го типа при проведении глюкозотолерантных тестов отсутствовал или был снижен на 20–30% инкретиновый эффект [11].

ГПП-1 оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрой деградации и потери инсулинотропного действия под влиянием сериновой протеазы – ДПП-4. В настоящее время наиболее перспективным в коррекции углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа является применение препаратов, эффект которых связан с действием инсулинотропного гормона ГПП-1: резистентных к действию ДПП-4 миметиков и аналогов ГПП-1, также ингибиторов фермента ДПП-4 с целью увеличения времени действия ГПП-1 [12].

Ныне доступные ингибиторы ДПП-4, известные также как глиптины (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин), представляют собой мелкие молекулы, применяемые перорально. Они имеют сходные данные по клинической эффективности и профилю безопасности для пациентов с СД 2-го типа. Основные отличия между пятью глиптинами заключаются в силе, степени селективности, биодоступности при приеме внутрь, продолжительности периода полужизни, уровне связывания с белками плазмы, метаболизме, наличии активных или

неактивных метаболитов, путей экскреции из организма, необходимости коррекции дозы при почечной и печеночной недостаточности, а также в наличии потенциальных лекарственных взаимодействий [13].

К положительным эффектам ингибиторов ДПП-4 относятся улучшение функции β -клеток, глюкозозависимая секреция инсулина, подавление выработки глюкагона, в т. ч. внепанкреатические свойства, такие как замедление опорожнения желудка и подавление аппетита [14]. Глюкозозависимый эффект снижает риск развития гипогликемии, что особенно важно, учитывая данные исследования ACCORD, по результатам которого сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход более часто встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами [15]. Исходы исследования ACCORD ни в коем случае не являются основанием для отказа от интенсивного контроля гликемии, но еще раз акцентируют внимание на необходимости более разумного подхода к формированию целевой категории пациентов и индивидуализации целей терапии в зависимости от тяжести их состояния, наличия осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [16].

Исследования по влиянию ингибиторов ДПП-4 на возможность предотвращения утраты функции β -клеток носят обнадеживающий характер. Экспериментально на животных доказано, что иДПП-4 обладают дополнительным преимуществом в отношении сохранения массы β -клеток поджелудочной железы у мышей на диете, богатой жирами, после введения стрептозотоцина [17].

АЛОГЛИПТИН

Алоглиптина бензоат – ингибитор ДПП-4, обладающий высокой селективностью в отношении этого фермента. На сегодняшний день алоглиптин считается самым селективным из всех представленных ингибиторов ДПП-4 [18]. Селективность представлена в виде IC50: $nM \pm SEM$ (IC50 – концентрация полумаксимального ингибирования, SEM – стандартная ошибка среднего, nM – наномоль). В плазме алоглиптин находится преимущественно в свободном состоянии, только 20% связывается с белками. Период полураспада максимально рекомендованной дозы (25 мг/сут) составляет примерно 21 ч. По данным, полученным *in vitro*, показано, что алоглиптин подвергается ограниченному метаболизму в печени при участии ферментов CYP2D6 и CYP3A4B с образованием активного метаболита M-I (<1%) и неактивного метаболита M-II (<6%). Препарат в неизменном виде выводится преимущественно почками (около 70%) [19].

Экспериментально показано, что алоглиптин ингибирует ДПП-4 дозозависимо на 28–82%, повышая плазменный уровень ГПП-1 в 3,2–6,4 раза после двух дней применения, а также снижает уровень глюкагона на 23–26% через 4 нед. [20]. Алоглиптин также улучшал нарушенную толерантность к глюкозе у экспериментальных животных с резистентностью к препаратам – производным сульфонилмочевины [21]. Кроме того, алоглиптин уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1 β



- 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 Kodimuthal A. et al. *Belstein 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 WB. 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 664-B.

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 метформинном, тиазолидиндионом 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 метформинном и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном 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 печеночной 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 функциональный класс 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 эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы:
февраль, 2016

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 932 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru



в атеросклеротических бляшках у мышей с СД 2-го типа [22], что может способствовать замедлению прогрессирования атеросклероза.

Эффективность алоглиптина изучалась как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. И во всех исследованиях продемонстрировано клинически значимое улучшение гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа. В ходе 26-недельного рандомизированного контролируемого исследования пациентов, не достигших целевого показателя HbA1c, показано, что в среднем уровень HbA1c значимо снизился при приеме алоглиптина 12,5 мг (-0,56%; $p < 0,001$) и 25 мг (-0,59%; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Значимое снижение HbA1c выявлено уже к 4-й нед. ($p < 0,001$). К 26-й нед. снижение глюкозы плазмы натощак было более выражено при приеме алоглиптина по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и отмечено уже через 1 нед. ($p \leq 0,002$) [23]. В другом исследовании пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа выявлено, что назначение алоглиптина в дозе 12–25 мг также эффективно снижает HbA1c, как и доказавшая свою эффективность низкокалорийная японская диета [24].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании пациентов с СД 2-го типа, не достигших адекватного гликемического контроля на стабильной дозе метформина (в среднем 1 847 мг/сут), изучалась эффективность и безопасность добавления 25 мг алоглиптина к терапии [25]. К 26-й нед. выявлено снижение уровня HbA1c в среднем на 0,6% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Анализ показал, что вне зависимости от возраста, пола, расы, этнической принадлежности, массы тела в группе алоглиптина уровень HbA1c снизился гораздо сильнее, чем в группе плацебо. Причем уже через неделю после начала терапии выявлялось улучшение уровня гликемии натощак ($p < 0,001$), которое сохранялось на протяжении всего периода терапии.

Профиль безопасности комбинированной терапии оценивался в исследовании R.E. Pratley и соавт. [26] у пациентов на фоне монотерапии глибенкламидом (5–10 мг/сут). Добавление к терапии алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг в день привело к снижению показателя HbA1c к концу исследования на -0,38 и -0,52% от исходного соответственно по сравнению с +0,01% в группе плацебо ($p < 0,001$).

В связи с прогрессирующим снижением β -клеточной функции поджелудочной железы у больных СД 2-го типа возникает необходимость инсулинотерапии. Практически через 10 лет после установленного диагноза СД 2-го типа потребность в инсулине возникает у 60–70% пациентов. В связи с этим крайне актуальна оценка эффективности и безопасности добавления алоглиптина к терапии инсулином пациентов с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем гликемии на моноинсулинотерапии или инсулинотерапии в комбинации с метформинном [13].

Еще в одном 26-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность добавления алоглиптина в дозе 12,5 или 25 мг в день к инсулинотерапии в сочетании с метформинном или без него [27]. Показано, что в среднем уровень HbA1c снизился в группе 12,5 мг алоглиптина на

0,63%, в группе 25,0 мг алоглиптина – на 0,71%, а в группе плацебо – только на 0,13% ($p < 0,001$). При этом доза инсулина на протяжении исследования оставалась неизменной. Как и во всех предыдущих исследованиях, значимое снижение HbA1c было достигнуто к 4-й нед. лечения ($p < 0,001$ при сравнении с плацебо) и сохранялось до конца исследования.

В двухлетнем многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, сравнивающим эффективность алоглиптина и глипизид при добавлении к монотерапии метформинном, показан устойчивый сахароснижающий эффект алоглиптина на протяжении 2-летнего периода лечения, который не уступает глипизиду [28]. Нужно также отметить, что терапия алоглиптином сопровождалась большей безопасностью относительно риска развития эпизодов гипогликемий, несмотря на небольшие дозы глипизид (в среднем 5,2 мг).

АЛОГЛИПТИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Учитывая результаты некоторых исследований с применением препаратов, часто используемых у пациентов с СД 2-го типа (сахароснижающих, гиполипидемических, снижающих массу тела) касательно нежелательных эффектов, в т. ч. сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловлена необходимость взвешенной оценки безопасности всех новых лекарственных средств, особенно их потенциального сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы ДПП-4, помимо улучшения углеводного обмена, обладают также некоторыми ангиопротективными эффектами, такими как противовоспалительный, антиатеросклеротический, улучшают функцию эндотелия, снижают артериальное давление и уменьшают выраженность альбинурии, что может иметь клиническое значение для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений [29].

Известно, что дисфункция эндотелия наблюдается на ранних стадиях развития атеросклероза у пациентов с СД. На дисфункцию эндотелия влияет также постпрандиальная гиперлипидемия. Получены данные о гиполипидемическом эффекте ингибиторов ДПП-4. Выявлено, что некоторые представители иДПП-4 достоверно снижают постпрандиальные уровни холестерина и триглицеридов [30, 31].

Сердечно-сосудистые эффекты алоглиптина оценивались в исследовании EXAMINE [32]. В нем было 5 380 пациентов с СД 2-го типа (с HbA1c при скрининге 6,5–11,0% на гипогликемической таблетированной терапии или 7,0–11,0% при наличии инсулина) и перенесенным за 15–90 дней до включения острым коронарным синдромом. Пациенты были рандомизированы в группы терапии алоглиптином или плацебо в дополнение к имеющейся сахароснижающей терапии и средствам вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Медиана периода наблюдения составила 18 мес. Экспертиза всех смертельных исходов проведена независимым комитетом из Cleveland Clinic Foundation. Анализ результатов исследо-

вания показал, что у пациентов с СД 2-го типа с недавно перенесенным острым коронарным синдромом частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и ургентной реваскуляризации – в связи с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией на фоне терапии алоглиптином была не выше по сравнению с плацебо. Алоглиптин продемонстрировал также преимущество в отношении снижения HbA1c (на -0,33% в группе алоглиптина и +0,03% – в группе плацебо, $p < 0,001$). Частота развития нежелательных явлений была сопоставима в группах.

В отличие от SAVOR-Timi (Саксаглиптин), где отмечено достоверное повышение показателя «госпитализация вследствие сердечной недостаточности» (на 27%) [33], в исследовании EXAMINE (Алоглиптин) данное повышение статистически недостоверно [32]. Таким образом, добавление алоглиптина к сахароснижающей терапии оказа-

лось безопасным в отношении риска развития нового сердечно-сосудистого события.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика СД 2-го типа и своевременное назначение терапии приводят к значительному улучшению гликемического контроля. Контроль гликемии без повышения риска развития гипогликемии является единственным способом предотвратить или отсрочить развитие тяжелых сосудистых осложнений СД. Высокоselectивный ингибитор ДПП-4 алоглиптин является еще одним достойным сахароснижающим препаратом, применение которого сопровождается достоверным снижением гликемии и низким риском развития гипогликемий. Применение алоглиптина у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний не сопряжено с развитием новых событий.



ЛИТЕРАТУРА

- Buse JB. Progressive use medical therapies in Type 2 diabetes. *Diabetes spectrum*, 2000, 13(4): 211-228.
- IDF Diabetes Atlas, 5th edition, 2011.
- IDF Diabetes Atlas, 6-th edition, 2013.
- Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1033-1046.
- Inzucchi SE, McGuire DK: New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation*, 2008, 117: 574-584.
- Ji LN, Pan CY, Lu JM, Li H, et al. VISION Study Group: Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin up-titration in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: study design and rationale of the vision study. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 118.
- Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D et al: Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2): 157-166.
- Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, Nonaka K et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12: 613-622.
- Takahata M, Nakamura A, Tajima K, Inazumi T et al. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 455-462.
- Аметов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретинов. *РМЖ*, 2006, 26. 1867-1871.
- Трунина Е.Н., Петунина Н.А. Чорбинская С.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции. *Сахарный диабет*, 2011: 2-59.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. Both subcutaneous and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*, 1995, 44: 1126-1131.
- Мкртумян А.М. Алоглиптин – эффективный и безопасный ингибитор дипептидилпептидазы-4 в терапии больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*, 2015, 5. 12-19.
- Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*, 2004, 53: 2181-2189.
- Gerstein H, Miller M, Byington R et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-59.
- Skyler J, Bergenstal R, Bonow R et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*, 2009, 119: 351-357.
- Poucher SM, Francis J, Vickers S et al. Preservation of pancreatic beta cell mass in high fat-fed STZ treated mice by the Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors saxagliptin and sitagliptin. *EASD*, 2010, 567-P.
- Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2013, 7: 989-1001.
- Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2008, 30(3): 499-512. PMID: 18405788. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.004.
- Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, et al. Chronic administration of alogliptin, a novel, potent, and highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves glycemic control and beta-cell function in obese diabetic ob/ob mice. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588: 325-32.
- Asakawa T, Moritoh Y, Kataoka O, et al. A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin (SYR-322), is effective in diabetic rats with sulfonylurea-induced secondary failure. *Life Sci*, 2009, 85: 122-6.
- Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of Glucosylated Insulinotropic Polypeptide and Truncated Glucagon-like Peptide-1 in-vitro and in-vivo by Dipeptidyl Peptidase-IV. *Endocrinology*, 1995, 136: 3585-3596.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, on behalf of the Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2008, 31: 2315-7.
- Kutoh E, Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug naive type 2 diabetes: a randomized, control trial. *Endocrine*, 2012, 41: 435-41.
- Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q for the Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2009, 63: 46-55.0
- Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, 11(2): 167-176. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01016.x.
- Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, 11(12): 1145-1152. PMID: 19758359. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01124.x.
- Del Prato S, Camisasca R, Craig Wilson et al. Durability of the Efficacy and safety of Alogliptin Compared to Glipizide over 2 Years When Used in Combination with Metformin. Poster 66-LB presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, June 21-25, 2013.
- Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am. J. Cardiol.*, 2012, 109(11): 1681-1685.
- Pederson RA, Kieffer TJ, Pauly R et al. The enteroinular axis in dipeptidyl peptidase IV-negative rats. *Metabolism*, 1996, 45: 1335-1341.
- Matikainen N, Taskinen MR. The effect of vildagliptin therapy on atherogenic postprandial remnant particles and LDL particle size in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 2012, 30(6): 756-757.
- 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, 369(14): 1327-1335. PMID: 23992602. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(14): 1317-26.

ПАЦИЕНТ С ГИПОГЛИКЕМИЕЙ

НА ПРИЕМЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Под термином «гипогликемический синдром» понимается клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания плазменного уровня глюкозы с развитием гипогликемии. Как правило, гипогликемия не является самостоятельным заболеванием. В настоящее время выделяют более 50 этиопатогенетических разновидностей гипогликемий. Клинические проявления гипогликемии обусловлены нейрогликопенией и стимуляцией симпатоадреналовой системы. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом, как правило, связаны с непосредственным действием медикаментозной сахароснижающей терапии или/и питанием. Важным в диагностике гипогликемии и мониторинговании гликемии является определение уровня глюкозы в плазме амбулаторно. Самоконтроль и самомониторирование гликемии в домашних условиях необходимо не только людям с сахарным диабетом, но и лицам с гипогликемическим синдромом различной этиологии.

Ключевые слова:

гипогликемия
гипогликемический синдром
сахарный диабет
самоконтроль

Под термином «гипогликемический синдром» понимают клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания плазменного уровня глюкозы с развитием гипогликемии. Как правило, гипогликемия не является самостоятельным заболеванием. Этот синдром обусловлен снижением концентрации глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм. Лабораторным маркером гипогликемии является показатель глюкозы крови (табл. 1) [1]. Однако важно оценивать комплексно все проявления: и клинические, и данные лабораторно-инструментальных исследований.

У здоровых людей запускается система контррегуляции при уровне глюкозы в плазме 3,6–3,9 ммоль/л. На гипогликемическую контррегуляцию оказывают влияние в разной степени такие факторы, как возраст, пол, скорость снижения уровня глюкозы в крови при гипогликемии и др. Например, для женщин характерно более резкое падение уровня глюкозы в плазме при голодании и сохранение более низкой концентрации при длительном периоде голодания (до 84 ч). Здоровый человек в большинстве случаев не испытывает гипогликемических состояний. Исключение составляют 3 физиологических состояния – беременность, длительная интенсивная физическая нагрузка и длительное голодание, когда может проявляться гипогликемия. У соматически здорового человека даже незначительная гипогликемия может сопровождаться рядом последовательных защитных реакций:

- Уменьшением секреции инсулина.

- Увеличением секреции контррегуляторных (контринсулярных) гормонов.

- Появлением вегетативных симптомов гликемии.

- Развитием когнитивных нарушений.

В настоящее время выделяют более 50 этиопатогенетических разновидностей гипогликемии [2, 3]. По времени появления гипогликемию можно разделить на 2 основные формы (табл. 2):

- Возникающую натощак (тощаковая, голодовая или спонтанная). Тощакковый гипогликемический синдром, как правило, инициирован органической патологией, при которой имеет место секреция инсулина и/или инсулиноподобных субстанций в автономном режиме, независимо от уровня гликемии и др.

Таблица 1. Значения гликемии и виды гипогликемии

Вид гипогликемии	Значение гликемии	Примечания
Относительная гипогликемия	$\geq 3,9$ ммоль/л	Наличие клинических проявлений гипогликемии
Вероятная симптоматическая гипогликемия	Нет измерений гликемии	Наличие клинических проявлений гипогликемии
Бессимптомная гипогликемия	$\leq 3,9$ ммоль/л	Нет проявлений
Подтвержденная симптоматическая гипогликемия	$\leq 3,9$ ммоль/л	Наличие клинических проявлений гипогликемии
Тяжелая гипогликемия	Измерение гликемии может быть проведено или недоступно	Состояние, требующее помощи посторонних лиц для введения углеводов, глюкагона или др. Возможно развитие комы

Примечание. Уровень гликемии, при котором появляются симптомы гипогликемии у большинства больных сахарным диабетом (СД), составляет 4,5 ммоль/л, в то же время при выраженной декомпенсации показатель может быть увеличен до 6–7 ммоль/л.

■ Постприандальную, возникающую через 2–4 ч после еды (реактивная или алиментарная гипогликемия); наблюдается при различных состояниях, основной патогенетической особенностью которых является дисбаланс и рассогласованность процессов поступления глюкозы из кишечника с действием факторов, регулирующих ее плазменный уровень. Важную роль в этих процессах играют инсулин и глюкагон.

Под термином «гипогликемический синдром» понимают клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания плазменного уровня глюкозы с развитием гипогликемии

Наиболее полными считаются классификации М.И. Балаболкина (1989) и модернизированная Р.Е. Крейер (1992) (табл. 2).

Еще одним субстратом для развития гипогликемического синдрома является токсическое воздействие. Наи-

более остро проблема ятрогенной гипогликемии проявилась в 1922 г., с момента первого применения инсулина [4]. Помимо инсулина и препаратов из различных групп сахароснижающих средств, индуцированная гипогликемия может быть спровоцирована приемом:

- Салицилатов.
- Антидепрессантов.
- Сульфаниламидных препаратов.
- Антигистаминных средств.
- Препаратов лития.
- Бета-адреноблокаторов.
- Неспецифических противовоспалительных средств и др. [5] (табл. 2).

Также к индуцированной гипогликемии можно отнести алкогольную гипогликемию (табл. 2). Ее развитие обусловлено уменьшением поступления глюкозы из печени в кровь. Этанол оказывает прямое или косвенное повреждающее воздействие на глюконеогенез. В результате этого нарушается метаболизм глюкозы на этапе образования глюкозо-6 фосфата. В настоящее время выделяют 3 варианта алкогольной гипогликемии:

Таблица 2. Классификации гипогликемий

По М.И. Балаболкину	По Р.Е. Крейер
<p>Тошачковая (голодовая) гипогликемия:</p> <p>А. С повышением уровня инсулина</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) органический гиперинсулинизм (инсулинома, гиперплазия β-клеток, клеточная карцинома, множественные аденомы АПУД-системы), 2) внепанкреатические опухоли, секретирующие инсулин или инсулиноподобные гормоны, 3) неонатальная гипогликемия, 4) эритробластоз плода. <p>Б. Без повышения уровня инсулина в крови</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Недостаточность контринсулярных гормонов: дефицит гормона роста (гипофизарный нанизм), АКГГ и глюкокортикоидов (гипопитуитаризм, болезнь Аддисона), катехоламинов, гормонов щитовидной железы (гипотиреоз). 2. Врожденные энзимопатии – гликогеноз I типа, гликогеноз III типа, гликогеноз IV типа и др. 3. Диффузные заболевания печени, хроническая почечная и/или сердечная недостаточность. 4. Паранеопластическая гипогликемия при опухолях внепанкреатической локализации 	<p>1. Тошачковая (голодовая) гипогликемия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эндогенный гиперинсулинизм (инсулинома, гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы – незидиобластоз, эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных факторов). • Токсическая гипогликемия (на фоне применения инсулина, алкоголя, пентамидина, хинидина и др.). • Тяжелая органная недостаточность (почечная, печеночная, сердечная, сепсис и др.). • Гормональная недостаточность (надпочечниковая, недостаточность гормона роста). • Небетаклеточные опухоли (мезенхимомы печени, коры надпочечников). • Гипогликемия у детей (неонатальная гипогликемия, гликогенозы, кетогенная гипогликемия)
<p>Гипогликемия после еды (реактивная, постприандальная)</p> <p>А. С повышением уровня инсулина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гипогликемия, стимулируемая глюкозой: <ol style="list-style-type: none"> 1) состояние после хирургических вмешательств на желудке, 2) вегетососудистая дистония, 3) сахарный диабет (манифестация). <ul style="list-style-type: none"> • Лейцин-стимулируемая гипогликемия. <p>Б. Без повышения уровня инсулина в крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • галактоземия, • врожденная интолерантность к фруктозе. <p>В. Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирта)</p>	<p>2. Постприандальная (реактивная, функциональная) гипогликемия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Постприандальный гипогликемический синдром. • Нарушения моторики (пассажа пищи) в желудочно-кишечном тракте. • Идиопатический постприандальный гипогликемический синдром. • Дефект ферментов углеводного обмена (галактоземия, непереносимость фруктозы). • Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирта)
<p>Индуцированная гипогликемия:</p> <p>А. Ятрогенная.</p> <p>Б. Этаноловая.</p> <p>В. Гипогликемия, индуцированная приемом лекарственных препаратов</p>	

Таблица 3. Основные проявления алкогольной и гипогликемической комы

Проявления	Кома	
	алкогольная	гипогликемическая
Глазные яблоки	Маятникообразные движения	Нет изменений
Зрачки	Миоз	Мидриаз
Дыхание	Поверхностное	нормальное
Язык	Влажный Возможно выделение пены изо рта	Не изменен
Мышечный тонус	Быстро истощается	Повышен
Нарушение функции тазовых органов	Выражено	Норма
Уровень артериального давления	Снижено	Нормальное или повышено
Рвота	Часто	Нет

■ Ранняя гипогликемия, возникающая через 10–15 мин после приема пищи и сопровождающаяся нейрогликопеническим синдромом.

■ Поздняя реактивная гипогликемия, которая развивается через 3–5 ч после приема алкоголя и пищи (обильной и содержащей углеводный компонент в преобладающем количестве). Клинически также имеют место нейрогликопенические проявления.

■ Гипогликемическая кома. Наиболее тяжелый и витальный вариант токсигенной алкогольной гипогликемии. Для гипогликемической комы, инициированной алкоголем, характерен симптомокомплекс:

- лактоацидоз,
- наличие кетоацидоза на фоне повышенной секреции глюкагона,
- отсутствие гиперadrenergических симптомов в дебюте комы,
- отсутствие запаха в выдыхаемом воздухе, что маскирует связь комы и злоупотребления алкогольными напитками,
- сниженное содержание этанола в крови.

Самоконтроль гликемии необходим не только пациентам с сахарным диабетом, но и лицам с гипогликемическим синдромом различной этиологии

В таблице 3 систематизированы проявления алкогольной и гипогликемической комы.

В то же время существует достаточно обширный список эпонимических синдромов, в симптомокомплекс которых входит гипогликемия [6]. К ним относятся болезнь Андерсена, Мак-Ардла, Герса, Фанкони – Бикеля и др.

Клинические проявления (рис. 1) гипогликемии обусловлены двумя основными факторами:

■ Нейрогликопенией. Нейрогликопенический синдром проявляется головной болью, повышенной утомляемостью, сонливостью, появлением тумана перед глазами, снижением внимания и невозможностью сосредоточиться, заторможенностью и др.

■ Стимуляцией симпатоадреналовой системы. Адренергический синдром проявляется сердцебиением, возбуждением, беспокойством, раздражительностью, гипергидрозом, сердцебиением и др.

Если на высоте симптоматики гликемию не удастся зафиксировать, состояние можно трактовать как идиопатический постпрандиальный синдром. Если выявлена гипогликемия – то гипогликемический

Нередко после приема пищи может развиваться симптоматика, аналогичная гипогликемической, но при исследовании гликемии в лабораторных условиях значения глюкозы находятся в пределах референсных значений. Для диагностики таких состояний целесообразно проведение не орального глюкозотолерантного теста, а т. н. теста со смешанной пищей, когда пациент получает не концентрированную глюкозу, а привычную пищу, после чего исследуется уровень глюкозы. Если на высоте симптоматики гликемию не удастся зафиксировать, состояние можно трактовать как идиопатический постпрандиальный синдром. Если выявлена гипогликемия – то гипогликемический. Важно помнить, что данный диагноз правомочен только после исключения других причин (рис. 2).

Если рассматривать гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом, то, как правило, они обусловлены:

- непосредственным действием медикаментозной сахароснижающей терапии,
- питанием (табл. 4) [7].

Рисунок 1. Клинические проявления гипогликемического синдрома

Таким образом, определение уровня глюкозы в плазме путем амбулаторного мониторинга либо контроля является необходимым условием диагностики гипогликемического синдрома. Наиболее удобно и эффективно применение для этих целей портативных глюкометров, предназначенных для использования пациентами в домашних условиях. Самоконтроль гликемии необходим не только пациентам с сахарным диабетом, но и лицам с гипогликемическим синдромом различной этиологии.

Портативные глюкометры, способные обеспечить адекватную оценку и выработку тактики лечения, должны соответствовать ряду условий:

- обладать точностью, сопоставимой с точностью лабораторных исследований;
- быть простыми в использовании. В частности, применение приборов, не требующих проведения кодирования, значительно облегчает пациентам задачу самоконтроля уровня гликемии;

Рисунок 2. Схема дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома

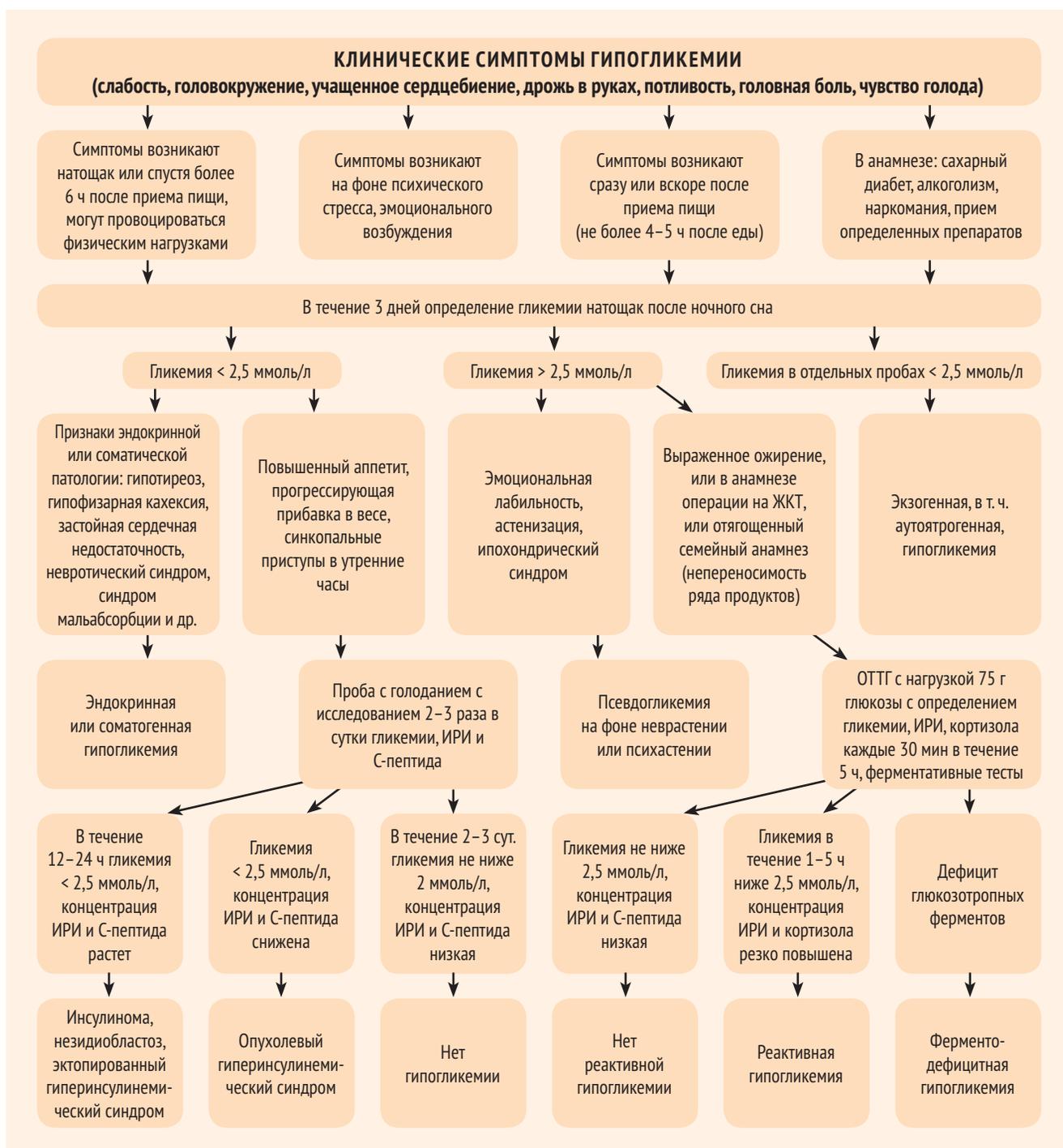


Таблица 4. Иницирующие факторы для развития гипогликемии у больных сахарным диабетом

Факторы, связанные с лекарственной сахароснижающей терапией	
Передозировка	<ul style="list-style-type: none"> • Ошибка пациента (в определении дозы, отсутствие самоконтроля и недостаточная обученность пациента) • Неисправность шприц-ручки • Ошибка глюкометра (завышенные значения) • Ошибка врача (выбор слишком низкого целевого уровня гликемии, высокие дозы сахароснижающих препаратов, неадекватная оценка предыдущего лечения) • Намеренная передозировка с целью суицидальной попытки, манипулирования и др.
Изменение фармакокинетики препарата	<ul style="list-style-type: none"> • Замена препарата • Замедление клиренса, обусловленное почечной или печеночной недостаточностью и др. • Неправильная техника инъекций или прием препарата • Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия
Повышенная чувствительность к препарату	<ul style="list-style-type: none"> • Длительная физическая нагрузка • Ранний послеродовой период • Сопутствующая надпочечниковая недостаточность • Гипофизарная недостаточность • Астенизация
Факторы, связанные с приемом пищи	
Пропуски основного приема пищи Недостаточное количество углеводов в основном приеме пищи Незапланированные повышенные физические нагрузки без приема углеводов Прием алкоголя Преднамеренное снижение веса, голодание или строгое соблюдение религиозных постов Замедленное опорожнение желудка, рвота Синдром мальабсорбции Беременность, особенно в первом триместре, и кормление грудью	

- быть удобными для пациентов (большой экран, четкие цифры, возможность дополнительного нанесения крови на тест-полоску в случае ее недозаполнения и др.);
- иметь важные дополнительные опции (ведение дневника, передача данных врачу и др.).

У соматически здорового человека даже незначительная гипогликемия может сопровождаться рядом последовательных защитных реакций

Стоит остановиться на функции «без кодирования». У части глюкометров любая тест-полоска из любой партии может использоваться без предварительного вмешательства пользователя в настройку прибора.

В настоящее время широко доступна система для измерения уровня глюкозы крови, включающая глюкометр, в котором используются мультиимпульсная технология и патентованный алгоритм, а также тест-полоски с устойчивым к действию неглюкозных сахаров и кислорода ферментом ФАД-ГДГ и новым медиатором.

Мультиимпульсная технология позволяет генерировать несколько электрических импульсов для анализа каждого образца крови. Поступающие возвратные сигналы обрабатываются в специфической базе данных, содержащей сведения о скорости поступления сигналов от различных веществ, находящихся в крови. Затем путем сложных математических расчетов патентованного алгоритма происходит компенсация влияния разнообразных факторов.

Таким образом минимизируются ошибки, обусловленные интерферирующими субстанциями (парацетамол, аскорбиновая кислота, мочева кислота, билирубин, холестерин, триглицериды, мальтоза, галактоза), и конечные результаты измерений демонстрируют большую точность, нежели при использовании традиционных глюкометров.

В настоящее время широко доступна система для измерения уровня глюкозы крови, включающая глюкометр, в котором используются мультиимпульсная технология и патентованный алгоритм, а также тест-полоски с устойчивым к действию неглюкозных сахаров и кислорода ферментом ФАД-ГДГ и новым медиатором

Не менее важным представляется способность современного глюкометра легко и точно считывать показания глюкозы в крови даже при низком уровне гликемии. Особенностью системы является стабильность тест-полосок при хранении в температурном интервале от 0 до 30 °. Новый прибор требует всего 5 с для измерения, имеет память на 480 измерений с указанием времени и даты, при этом для анализа требуется всего 0,6 мкл крови.

Применение современной системы самоконтроля уровня глюкозы в крови обеспечивает точность диагностики, своевременность и адекватность действий по купированию гипогликемического синдрома. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1245-1249.
2. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. М.: Медицина, 2002, с. 751.
3. Хижняк О.О., Тихонова Т.М., Левченко Т.П. и др. Дифференциальная диагностика гипогликемического синдрома в клинике внутренних болезней. *Проблемы эндокринной патологии*, 2011, 4: 102-110.
4. Fletcher AA, Campbell WR. The blood sugar following insulin administration and the symptom complex: hypoglycemia. *J. Metab. Res.*, 1922, 2: 637-649.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (выпуск XVI), под ред. А.Г. Чучалина, М., 2015
6. Доскина Е.В. Эндокринологические эпонимические синдромы и симптомы, М.: Энциклопедия, 2008
7. Старостина Е.Г. Гипогликемия и гипогликемическая кома. *Медицинский совет*, 2013, 5: 6-10.

ПОДПИСКА • 2016

ВЕДУЩИЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКОВ

ОФОРМЛЕНИЕ
ПОДПИСКИ
С ЛЮБОГО
НОМЕРА
ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИЮ



ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»

I полугодие 2016 года – **6360 руб.**
Годовая подписка – **12000 руб.**

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ»

I полугодие 2016 года – **2688 руб.**
Годовая подписка – **4992 руб.**
Один месяц – **416 руб.**

Вы можете оформить подписку на журнал в любом почтовом отделении
России по каталогам:

«Роспечать», индекс **47277**
«Пресса России», индекс **43043**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35611**

«Роспечать», индекс **79739**
«Пресса России», индекс **27871**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35612**

ХОТИТЕ ПОДПИСЫВАТЬСЯ СО СКИДКОЙ 10%?

Оформляйте льготную подписку

- > **НА НАШИХ САЙТАХ** www.remedium.ru, www.rosapteki.ru
- > **НА ВЫСТАВКАХ И СЕМИНАРАХ**
пишите заявку на e-mail: podpiska@remedium.ru

**ПОДПИСКУ МОЖНО
ОФОРМИТЬ**
у официальных
дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
Санкт-Петербург
тел. (812) 971-7213

Ремедиум-Приволжье
Нижний Новгород
тел. (831) 411-1983

у наших партнеров –
альтернативных
подписных агентств

ООО «Информнаука»
тел. (495) 787-3873,
152-5481
www.informnauka.com

ООО «Руспресса»
(495) 729-4700,
(495) 651-8219

**ООО «Деловые
издания»**
тел.: (495) 685-5978

**ООО АП «Деловая
пресса»,**
тел. (495) 665-6892

ЗАО «МК-Периодика»
тел. (495) 672-7089

ООО «Урал-пресс»
(филиалы
в 52 регионах России)
тел. (495) 789-8636
www.ural-press.ru

Беларусь
«Белпочта»,
тел. (375 17) 226-0173,
205-4181

Казахстан
«Дауыс», Алматы
тел. (727) 277-1037
«Казпочта»
www.kazpost.kz
«Прессинформ»
тел. (812) 786-5829

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В статье представлены данные о роли гомеостаза кальция в формировании плотности скелетной ткани. Рассмотрены механизмы развития остеопороза в период «становления» менопаузы и в ближайшие годы после ее наступления. Показана эффективность длительной комплексной терапии постменопаузального остеопороза комбинированными препаратами кальция и витамина Д в сочетании с антирезорбтивными препаратами.

Ключевые слова:

остеопороз
минеральная плотность костной ткани (МПК)
кальций
бисфосфонаты

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением прочности кости, в результате чего кости становятся хрупкими, риск их перелома возрастает.

В современном обществе по социально-экономической и медицинской значимости метаболические заболевания скелета занимают четвертое место, уступая лишь сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям и сахарному диабету. В США остеопорозом страдает более 24 млн человек. Ежегодно среди лиц старше 45 лет происходит около 1,5 млн связанных с остеопорозом переломов [2]. Согласно данным литературы, остеопорозом в России страдает 14 млн человек (10% населения страны) и у 20 млн населения имеется остеопения. Риск остеопоротических переломов имеют 34 млн жителей России. Ежегодно происходит 9 млн остеопоротических переломов периферических отделов скелета и 3,8 млн случаев переломов позвонков. Каждую минуту происходит 7 переломов позвонков и 17 внепозвонковых переломов у людей старше 50 лет, каждые 5 мин – перелом шейки бедра [4].

Следует отметить, что 90% всех переломов бедра и позвоночника связаны с остеопорозом. При этом переломы плечевой кости, ребер, таза, лодыжки и ключицы в 50–70% случаев относятся к остеопоротическим переломам [4].

Одной из главных функций скелета является обеспечение гомеостаза кальция. Поддержание нормальной концентрации кальция в сыворотке зависит от скелетной мобилизации, всасывания его в кишечнике и реабсорбции в почках. Баланс сывороточного кальция регулируется тремя гормонами: кальцитриолом (1,25-дигидроксивитамин Д), паратиреоидным гормоном и кальцитонином. Основными регуляторами гомеостаза кальция и обменных

процессов в кости являются 1,25-дигидроксивитамин Д и паратгормон. Паратгормон увеличивает выработку кальцитриола, реабсорбцию кальция и выделение фосфора. Кальцитриол при взаимодействии с его рецептором обеспечивает поглощение кальция и фосфора в кишечнике и регулирует вместе с другими гормонами реабсорбцию кальция в почках [2, 7].

Адекватное потребление кальция с пищей во время роста участвует в формировании пиковой минеральной плотности костной ткани (МПК).

Следует отметить, что достаточное потребление кальция снижает риск образования камней в почках и, с другой стороны, низкое потребление кальция ассоциировано с повышением риска развития мочекаменной болезни. Вероятно, такой эффект обусловлен связыванием оксалатов и фосфатов в кишечнике и уменьшением их экскреции с мочой, что вызывает камнеобразование [2, 7, 10].

Кальций является не единственным компонентом, влияющим на качество кости. Важнейшим участником в костном метаболизме является витамин Д. Он регулирует транспорт кальция в кишечнике, стимулирует костеобразование, обуславливая пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Витамин Д влияет на минерализацию и метаболизм костной ткани. Витамин Д обеспечивает регуляцию образования паратгормона и способствует восстановлению микроархитектоники костной ткани. Снижение концентрации кальцитриола коррелирует со снижением МПК, что связано с повышением костного метаболизма вследствие развившегося гиперпаратиреоза [2]. У женщин в постменопаузе низкое содержание витамина Д способствует высокой скорости потери костной массы и ассоциировано с более низкими показателями МПК. Обращает на себя внимание и тот факт, что целый ряд микроэлементов, таких как магний, цинк, медь, бор, также участвуют в костном метаболизме, оказывая существенное влияние на качество и прочность костной ткани [8].

У женщин после наступления менопаузы увеличивается скорость резорбции костной ткани, что ведет к уменьшению массы кости. Скорость потери костной массы увеличивается в период «становления» менопаузы и в ближайшие годы после ее наступления; ежегодные потери костной массы при естественной менопаузе составля-

ют от 1 до 6%, после овариоэктомии – до 10%, причем наиболее высокий темп костных потерь отмечается в губчатой кости.

В связи с тем, что кость содержит 28,15% органических веществ, в т. ч. 15,75% жира, 21,85% неорганических веществ, представленных в основном солями кальция и фосфора, важная роль в профилактике и терапии остеопороза отводится препаратам кальция [8].

Известно, что основной стратегической целью лечения остеопороза является предотвращение развития переломов.

Современная терапия остеопороза включает как комбинированные препараты кальция, возмещающие потерю костной массы у женщин в постменопаузальный период, так и противорезорбтивные и анаболические лекарственные средства. Основными антирезорбтивными препаратами являются бисфосфонаты.

Оптимальное потребление кальция в постменопаузальном периоде составляет 1 000–1 500 мг и 400 МЕ витамина Д ежедневно.

В перечне препаратов кальция, применяемых для профилактики и лечения остеопороза, чаще используются комбинированные лекарственные средства, содержащие кальций, витамин Д и микроэлементы (табл. 1).

Назначение комбинированной терапии препаратами кальция и витамина Д в течение 3 лет у постменопаузальных женщин выявило снижение относительного риска перелома шейки бедренной кости на 27%.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о преимуществах лекарственных средств, содержащих кальций, витамин Д и микроэлементы, по сравнению с препаратами кальция в сочетании с витамином Д.

Из препаратов первой группы представителем является Кальцецин Адванс. В одной таблетке препарата содержится 500 мг элементарного кальция (1 312 мг карбоната и 217 мг цитрата), нативный витамин Д (холекальциферол) 200 МЕ, цинк 7,5 мг, медь 1 мг, марганец 1,8 мг, бор 250 мкг, магний 40 мг. Имеются данные, свидетельствующие о том, что комбинация кальция, витамина Д и микроэлементов обладает большей способностью к минерализации кости. Кроме того, наличие цитратной соли кальция в препарате предпочтительнее у пациентов с мочекаменной болезнью.

Показанием к применению Кальцемина Адванс являются профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза: у женщин в период менопаузы (естественная и хирургическая); у лиц, длительно принимающих ГКС и иммунодепрессанты; терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: для улучшения консолидации травматических переломов; восполнение дефицита кальция и микроэлементов у подростков.

90% всех переломов бедра и позвоночника связаны с остеопорозом. При этом переломы плечевой кости, ребер, таза, лодыжки и ключицы в 50–70% случаев относятся к остеопоротическим переломам

В связи с тем, что в комплексном лечении остеопороза наиболее часто используются комбинированные препараты кальция в сочетании с антирезорбтивными лекарственными средствами, обсуждается вопрос о необходимости проведения исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированных препаратов кальция, витамина Д и микроэлементов в сравнении с лекарственными средствами, содержащими кальций и витамин Д.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью исследования явилось изучение влияния комбинированной терапии препаратами кальция и золедроновой кислоты на изменение минеральной плотности костной ткани (МПК), определение уровня маркеров костной резорбции и костеобразования (щелочной фосфатазы и остеокальцина), ионизированного и общего кальция, фосфора крови и паратгормона, 25-ОН-витамина Д в сыворотке крови у женщин с постменопаузальным остеопорозом, а также на болевой синдром в позвоночнике у данных пациенток.

Дизайн исследования: 52-недельное открытое пилотное исследование по оценке влияния препарата Кальцецин Адванс 1 таблетка 2 раза в день и золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год внутривенно в сравнении с группой пациентов, получавших другие

Таблица 1. Содержание кальция, микроэлементов и витамина Д в различных препаратах кальция

Препарат	Содержание микроэлементов и витамина Д (1 таблетка)						
	кальций, мг	вит. Д, МЕ	Zn, мг	Cu, мг	Mn, мг	B, мкг	Mg, мг
Кальцецин Адванс	500 (карбонат и цитрат)	200	7.5	1	1.8	250	40
Кальцецин	250 (карбонат и цитрат)	50	2	0.5	0.5	50	
Кальций Д3 Никомед	500 (карбонат)	200					
Кальций Д3 Никомед форте	500 (карбонат)	400					
Натекаль Д3	600 (карбонат)	400					
Кальций Сандоз форте	500 (карбонат и лактоглоуколат)						

Таблица 2. Химический состав препаратов кальция

Препарат	Содержание кальция, микроэлементов и витамина Д (1 таблетка)						
	кальций, мг	вит. Д, МЕ	Zn, мг	Cu, мг	Mn, мг	B, мкг	Mg, мг
Кальцецин Адванс	500 (карбонат и цитрат)	200	7.5	1	1.8	250	40
Кальций Д3 Никомед	500 (карбонат)	200					
Кальций Д3 Никомед форте	500 (карбонат)	400					
Натекаль Д3	600 (карбонат)	400					

препараты кальция (табл. 2) по 1 таблетке 2 раза в день и золедроновую кислоту в дозе 5 мг 1 раз в год внутривенно, на показатели костного обмена и минеральной плотности костной ткани.

Критерии включения: возраст от 50 до 65 лет, продолжительность менопаузы более чем 1 год до начала исследования, остеопороз по Т-критерию по осевому скелету и/или проксимальному отделу бедренной кости $-2,5$ и меньше, в анамнезе патологические переломы, включая компрессионные переломы позвоночника.

До включения в исследование пациентки лекарственных препаратов для лечения остеопороза не получали.

Критерии исключения: исключение причин вторичного остеопороза, гиперкальциемия и гиперкальциурия, мочекаменная болезнь, тяжелая сопутствующая патология, являющаяся противопоказанием для назначения препарата золедроновой кислоты.

Для исключения вторичного остеопороза проводились следующие исследования: клинический анализ крови, общий белок, протеинограмма, общий анализ мочи, креатинин, определение скорости клубочковой

фильтрации, исключение системных заболеваний соединительной ткани и приема глюкокортикостероидов.

На скрининге пациенткам, отвечающим критериям включения и подписавшим информированное согласие, было проведено физикальное обследование, определение МПК в области проксимального отдела бедренной кости (шейка бедренной кости, общий показатель бедра), позвонков поясничного отдела позвоночника на денситометре Lunar iDXA. Всего было скринировано 57 женщин, по результатам скрининга у 3 женщин МПКТ была в пределах нормальных значений (Т-критерий $> -1SD$), у 16 – остеопенический синдром ($-1SD < Т-критерий < -2,5SD$), у 38 был диагностирован остеопороз (Т-критерий $< -2,5SD$).

В перечне препаратов кальция, применяемых для профилактики и лечения остеопороза, чаще используются комбинированные лекарственные средства, содержащие кальций, витамин Д и микроэлементы

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Показатель	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 19)	p
Возраст, лет	59,2 ± 4,9	55,7 ± 6,8	0,3
Пол, женский	19	19	
Возраст менопаузы	52,6 ± 4,1	51,8 ± 5,2	0,72
Т-критерий L1-L4	-3,57 ± 0,67	-3,25 ± 0,52	0,78
Т-критерий шейки бедра	-2,14 ± 0,42	-1,98 ± 0,57	0,75
Т-критерий Total Hip	-1,54 ± 0,52	-1,37 ± 0,60	0,64
Периферические переломы	11	7	0,03
Компрессионные переломы позвонков	4	6	0,08
Сахарный диабет	0	1	0,3
Язвенная болезнь	2	1	0,43
Гипертоническая болезнь	6	4	0,52

В исследование были включены 38 пациенток с постменопаузальным остеопорозом в возрасте от 50 до 65 лет (табл. 3). Методом случайной выборки они были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – пациентки, получавшие Кальцецин Адванс (по 1 таблетке 2 раза в день) и золедроновую кислоту 5 мг 1 раз в год внутривенно, 2-я группа – пациентки, получавшие другие препараты кальция и золедроновую кислоту 5 мг 1 раз в год внутривенно.

Все пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, возрасту наступления менопаузы, исходным данным Т-критерия по шейке бедренной кости, общему показателю бедра и позвонкам. Так, у пациенток первой группы Т-критерий L1-L4 позвоночника, шейки бедра и общего показателя бедра составил соответственно $-3,57 ± 0,67$, $-2,14 ± 0,42$, а во второй группе – $-3,25 ± 0,52$, $-1,98 ± 0,57$, $-1,37 ± 0,60$ ($p > 0,05$).

Достоверных различий по количеству компрессионных переломов позвонков в анамнезе в обеих группах пациенток не выявлено. В первой группе обследованных количество периферических переломов в анамнезе на момент начала исследования было достоверно больше, чем у пациенток второй группы ($p < 0,05$), и составило соответственно 11 и 7 переломов.

По сопутствующей патологии (сахарный диабет, язвенная болезнь, гипертоническая болезнь) обследованные первой и второй групп существенно не различались.

До начала исследования у всех пациенток была произведена оценка болевого синдрома в позвоночнике с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Все пациентки были сопоставимы по выраженности болевого синдрома и достоверно не отличались.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о преимуществах лекарственных средств, содержащих кальций, витамин Д и микроэлементы, по сравнению с препаратами кальция в сочетании с витамином Д

До назначения препаратов всем 36 пациенткам проводилось определение в крови уровня общего кальция, ионизированного кальция, фосфора, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратормона, 25-ОН-витамина Д, АЛТ, АСТ, креатинина, а также потери кальция с мочой. Две пациентки выбыли из этого исследования в связи с развитием нежелательных явлений в варианте развития фибрилляции предсердий и выявленного первичного гиперпаратиреоза.

Все пациентки, участвующие в исследовании, сопоставимы по значениям АСТ, АЛТ, креатинина, общего белка, достоверных различий на момент включения пациенток и через 12 мес. от начала исследования не выявлено (табл. 4).

Исследование продолжалось 12 мес. Повторная денситометрия с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, Lunar) и лабораторное

исследование крови и мочи выполнялись обследованным при рандомизации и через 12 мес. после начала терапии на фоне приема исследуемых препаратов. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне приема препаратов кальция и золедроновой кислоты в обеих группах исследуемых достоверно значимых изменений печеночных ферментов и креатинина зарегистрировано не было (табл. 4).

В первой группе гиперкальциемия не выявлялась. Во второй группе исследуемых у 2 пациенток на фоне терапии наблюдалась гиперкальциурия, которая после уменьшения дозы препаратов кальция до одной таблетки в сутки в дальнейшем не выявлялась.

При анализе показателей МПК через 12 мес. от начала исследования было установлено, что у пациенток обеих групп исследования достоверный прирост МПК наблюдался в поясничных позвонках. Так, исходный уровень Т-критерия по L1-L4 в 1-2-й группах составил соответственно $-3,57 \pm 0,67$, $-3,25 \pm 0,52$, а через 12 мес. – $-3,02 \pm 0,41$, $-2,99 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). Динамика МПК по Т-критерию шейки бедренной кости и общего показателя бедра имела лишь тенденцию к приросту в обеих группах обследованных (табл. 5). При анализе прироста МПК по Т-критерию между 1-й и 2-й группами через 12 мес. было установлено, что у пациенток первой группы прирост МПК по L1-L4 оказался достоверно выше, чем у обследуемых второй группы ($p < 0,05$). Достоверных различий в приросте МПК между обеими группами по шейке бедренной кости и общему показателю бедра выявлено не было.

Таблица 4. Динамика биохимических показателей у пациенток, участвующих в исследовании

Показатель	До терапии		После терапии		p			
	1-я группа (n = 18) 1	2-я группа (n = 18) 2	1-я группа (n = 18) 3	2-я группа (n = 18) 4	1-2	3-4	1-3	2-4
Креатинин, мкмоль/л	76,5 ± 5,1	78,1 ± 4,2	68,9 ± 3,2	74,9 ± 6,2	0,2	0,34	0,32	0,5
АСТ, ммоль/л	29,3 ± 2,5	31,5 ± 2,7	30,7 ± 5,1	26,9 ± 4,1	0,1	0,21	0,2	0,4
АЛТ, ммоль/л	19,9 ± 4,2	23,6 ± 2,4	17,9 ± 4,6	21,4 ± 2,2	0,4	0,3	0,09	0,1
Общий белок, ммоль/л	69,4 ± 3,2	75,9 ± 4,2	70,4 ± 2,4	72,3 ± 4,1	0,12	0,2	0,34	0,41

Таблица 5. Динамика показателей DXA до и через 12 месяцев после начала терапии

Т-критерий	Исходно		Через 12 месяцев		p			
	1-я группа (n = 18) 1	2-я группа (n = 18) 2	1-я группа (n = 18) 3	2-я группа (n = 18) 4	1-2	3-4	1-3	2-4
L1-L4	-3,57 ± 0,67	-3,25 ± 0,52	-3,02 ± 0,41	-2,99 ± 0,32	0,78	0,04	0,04	0,03
Шейка бедра	-2,14 ± 0,42	-1,98 ± 0,57	-1,94 ± 0,12	-1,79 ± 0,6	0,75	0,45	0,21	0,3
Total hip	-1,54 ± 0,52	-1,37 ± 0,60	-1,42 ± 0,41	-1,21 ± 0,72	0,64	0,2	0,4	0,3

Исходные показатели общего и ионизированного кальция, фосфора в сыворотке крови у исследуемых больных были в пределах нормальных значений и достоверно не различались (табл. 6). В ходе исследования достоверно значимых различий в динамике данных показателей на фоне терапии также получено не было. Однако в обеих группах отмечалась тенденция к повышению общего кальция в сыворотке крови.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что комбинация кальция, витамина Д и микроэлементов обладает большей способностью к минерализации кости

При проведении анализа динамики маркеров костной резорбции и костеобразования у исследуемых пациенток (табл. 6) оказалось, что исходный уровень щелочной фосфатазы в обеих группах был в пределах нормальных значений и достоверно не различался, а через 12 мес. отмечалась тенденция к снижению щелочной фосфатазы в сыворотке крови по сравнению с исходными показателями. При этом исходный уровень щелочной фосфатазы составил у обследуемых в первой и второй группе соответственно $128,3 \pm 8,4$, $137,9 \pm 6,1$, а через 12 мес. – $118,4 \pm 5,2$, $125,2 \pm 5,1$ ($p < 0,05$).

Уровень остеокальцина в сыворотке крови до начала исследования у пациенток 1-й группы был незначительно повышенным у 3 исследуемых, во 2-й группе – у 2 пациенток. Данный показатель через 12 мес. от начала терапии у всех исследуемых был в пределах референтных значений и в обеих группах обследованных достоверно не различался. Можно предполагать, что умеренное снижение уровня остеокальцина, вероятно, связано с проводимой антирезорбтивной терапией.

Анализ выраженности болевого синдрома в позвоночнике в динамике исследования его снижения. К примеру, исходный уровень боли по ВАШ в 1-й и 2-й группах составил соответственно $55,1 \pm 17,3$, $58,2 \pm 21,3$, а через 12 мес. – $34,3 \pm 11,6$, $47,1 \pm 19,5$. Вместе с тем удалось выявить достоверную разницу в интенсивности боли между группами обследованных больных. Так, болевой синдром в 1-й группе уменьшился на 20 баллов, а во 2-й группе – на 11 баллов (табл. 7).

В 1-й группе исследование завершили 18 пациенток (94,4%), одна пациентка выбыла в связи с диагностированным гиперпаратиреозом, обусловленным аденомой паращитовидной железы, выявленной в ходе обследования.

Побочные явления (табл. 8) во время лечения наблюдались у 12 исследуемых – гриппоподобный синдром (у 4 пациенток), артралгии (у 3 пациенток), тошнота (у 1 пациентки), боли в эпигастральной области, носившие умеренный характер (у 1 пациентки), запоры (у 1 пациентки). Серьезных нежелательных явлений при приеме препарата Кальцецин Адванс зарегистрировано не было.

Во 2-й группе лечение завершили 18 пациенток (94,4%). Одна пациентка выбыла в связи с развитием пароксизма фибрилляции предсердий после инфузии золедроновой кислоты на 3-й день после введения препарата, что, вероятно, было связано с терапией бисфосфонатами. В этой группе наблюдались следующие явления: гриппоподобный синдром (у 5 пациенток), артралгии (у 2 пациенток), тошнота (у 2 пациенток), боли в эпигастральной области, носившие умеренный характер (у 1 пациентки), запоры (у 4 пациенток), метеоризм (у 2 пациенток), у двух пациенток отмечался зуд кожных покровов.

Гриппоподобный синдром и артралгии наблюдались в 1-й и 2-й группах пациенток, были связаны с введением золедроновой кислоты 5 мг внутривенно, появлялись на

Таблица 6. Уровни кальция, фосфора, паратгормона, остеокальцина и щелочной фосфатазы в крови у обследованных пациенток

Показатель	Исходно		Через 12 мес.		p			
	1-я группа (n = 18) 1	2-я группа (n = 18) 2	1-я группа (n = 18) 3	2-я группа (n = 18) 4	1-2	3-4	1-3	2-4
Кальций крови, ммоль/л	2,23 ± 0,07	2,39 ± 0,06	2,25 ± 0,09	2,44 ± 0,02	0,2	0,41	0,42	0,5
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21 ± 0,05	1,14 ± 0,03	1,22 ± 0,07	1,16 ± 0,09	0,34	0,63	0,41	0,24
Фосфор крови, ммоль/л	1,31 ± 0,05	1,45 ± 0,08	1,23 ± 0,04	1,41 ± 0,05	0,31	0,5	0,62	0,41
Паратгормон, пг/мл	65,9 ± 1,4	64,6 ± 2,6	61,3 ± 1,6	63,2 ± 2,3	0,5	0,41	0,57	0,35
Остеокальцин, нг/мл	48,3 ± 1,1	41,4 ± 3,2	47,2 ± 1,4	42,1 ± 1,2	0,14	0,25	0,3	0,51
Щелочная фосфатаза, Ед/л	128,3 ± 8,4	137,9 ± 6,1	118,4 ± 5,2	125,2 ± 5,1	0,1	0,15	0,23	0,21

Таблица 7. Динамика ВАШ в группах обследованных пациенток

Показатель	Исходно		Через 12 месяцев		p			
	1-я группа (n = 18) 1	2-я группа (n = 18) 2	1-я группа (n = 18) 3	2-я группа (n = 18) 4	1-2	3-4	1-3	2-4
ВАШ, мм	55,1 ± 17,3	58,2 ± 21,3	34,3 ± 11,6	47,1 ± 19,5	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

2–5-й день после инфузии, продолжались не более 48 часов и купировались полностью приемом парацетамола 1 000 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования по изучению влияния комбинированной терапии препаратами кальция и золедроновой кислоты 5 мг в раз в год внутривенно на минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде с остеопорозом свидетельствуют об эффективности длительной комплексной терапии комбинированными препаратами кальция и витамина Д в сочетании с антирезорбтивными препаратами. Особо подчеркнем, что комбинированная терапия в обеих группах достоверно эффективна по результатам влияния на МПК по Т-критерию в сегменте

Таблица 8. Перечень нежелательных явлений, выявленных при лечении пациенток с постменопаузальным остеопорозом

Симптомы	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 18)
Боли в эпигастрии	1	1
Метеоризм	0	2
Тошнота	1	2
Запоры	1	4
Кожный зуд	0	2
Гриппоподобный синдром	4	5
Артралгии	3	2

L1-L4 позвоночника, однако терапия с применением препарата Кальцецин Адванс показала достоверно больший прирост МПК в позвонках.

Маркеры костного обмена, а также уровень паратгормона, приведенного в исследовании, свидетельствуют о стимуляции формирования костного матрикса, в т. ч. коллагена первого типа

Важным является установленная хорошая переносимость Кальцемина Адванс при его длительном применении. При анализе развития побочных явлений при применении препаратов кальция отмечается меньшая частота встречаемости диспепсических явлений в группе обследуемых, применявших Кальцецин Адванс. Можно отметить отсутствие кожной сыпи при применении Кальцемина Адванс в отличие от второй группы пациенток.

Значимым фактом в оценке проводимой терапии является влияние препаратов кальция на болевой синдром в позвоночнике. У пациенток этой группы отмечалось достоверно большее снижение болевого синдрома по сравнению с обследованными женщинами, входившими во 2-ю группу обследованных.

Маркеры костного обмена, а также уровень паратгормона, приведенного в исследовании, могут косвенно свидетельствовать о стимуляции формирования костного матрикса, в т. ч. коллагена первого типа. Работами О.А. Громовой и др., Д. Салтман Поль в эксперименте было показано влияние остеогенных элементов (магний, марганец, медь, цинк, бор) на синтез коллагена первого типа и, соответственно, синтез костного матрикса, который, в свою очередь, на 90% состоит из коллагена [14, 15, 18].



ЛИТЕРАТУРА

1. Лила А.М., Мазуров В.И. Роль Кальцемина Адванс в профилактике постменопаузального остеопороза (результаты 12-месячного клинического исследования). *РМЖ, Ревматология*, 2007, 26: 1991-1997.
2. Ревматические заболевания. В 3 т. Т. II. Заболевания костей и суставов: [руководство]. Под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 447-514.
3. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Басте З.А. Кальцецин Адванс для профилактики и лечения остеопороза и других патологических состояний организма человека. *РМЖ, Ревматология*, 2015, 10: 560-564.
4. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз с Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Научно-практическая ревматология*, 2010, 5: 14-18.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий врач*, 2014, 5: 69-76.
6. Остеопороз. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.
7. Котельников Г.П., Булгакова С.В. Остеопороз: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.
8. Дадыкина И.С., Дадыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2013, спецвыпуск 2(38): 42-49.
9. Лесняк О.М., Хосева Е.Н. Современные подходы к диагностике и назначению лечения при постменопаузальном остеопорозе. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2013, спецвыпуск 2(38): 6-13.
10. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Кальций и витамин Д: все ли мы о них знаем? *РМЖ, Ревматология*, 2011, 10: 1-6.
11. Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Кальций и витамин Д: анализ возможных положительных и отрицательных побочных явлений при их применении. *РМЖ, Ревматология*, 2011, 10: 651-665.
12. Доскина Е.В. Современные возможности лечения больных остеопорозом с точки зрения доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2013, спецвыпуск 2(38): 34-40.
13. Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Серов В.Н., Никифорова Н.В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Гинекология*, 2012, 6: 51-60.
14. Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Носиков В.Н. Роль кальция, витамина D3 и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента. *Лечащий врач*, 2014, 12/14.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий врач*, 2014, 5/14.
16. Wattel A, Kamel S, Prouillet C, Petit JP, Lorget F, Offord E, Brazier M. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1. *J Cell Biochem*, 2004, 92: 285-295.
17. Zofkova I, Nemcikova P, Matucha P. Trace elements and bone health. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(8): 1555-61.
18. Saltman P, D. The role of trace minerals in osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*, 1993, 4: 384-389.

ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА

У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С УЧЕТОМ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

В статье анализируются результаты оценки переносимости и безопасности применения ингибитора интерлейкина-1 в комплексном лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом на фоне коморбидной патологии. Приведены данные о нежелательных явлениях, связанных с приемом препарата, со стороны наиболее часто встречающихся коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова:

вторичный остеоартроз
ревматоидный артрит
коморбидная патология
диацереин
ингибитор интерлейкина-1

Ревматоидный артрит (РА) поражает около 0,4–1% населения, из них от 13 до 47%, по данным разных авторов, заболевают после 50 лет, имея к этому времени в 82% случаев, помимо основного заболевания, несколько коморбидных состояний: артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, остеоартроз (ОА), сахарный диабет (СД), остеопороз (ОП), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–4].

В исследовании Н.М. Никитиной и соавт. наличие коморбидных (сочетанных) заболеваний у больных РА выявлено в 67,2 и 86,6% случаев в разные годы наблюдения. Среди заболеваний по результатам анализа преобладала артериальная гипертония, заболевания ЖКТ и др. Установлена достаточно высокая распространенность генерализованного ОА в структуре коморбидных заболеваний у больных РА – в 71,1 и 50,7% случаев по результатам обследования пациентов, находившихся на лечении в 2006–2007 и 2012–2013 гг. соответственно. У 71,5% пациентов ОА развился через 1–5 лет после дебюта РА и в 70,1% случаев носил вторичный характер. При этом частота ОА увеличивалась только в группе больных РА, не достигших эффекта от терапии. Следовательно, РА является независимым фактором риска развития и прогрессирования ОА [5, 6].

Выбор стратегии лечения вторичного ОА зависит от возраста пациента, степени тяжести и клинических симптомов заболевания. В случае наличия воспалительных

заболеваний и метаболических расстройств консервативная терапия должна быть направлена на лечение основного заболевания: анальгетики, лечебная физкультура, а также местные/внутрисуставные инъекции, инфильтрации с анальгетиками, кортикостероидами [7].

По результатам клинического исследования А.В. Наумова и соавт. одним из наиболее эффективных и безопасных средств в комплексной терапии хронической боли при ОА у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при противопоказаниях к традиционным НПВП является диацереин [8–10].

Вместе с тем Европейское медицинское агентство совсем недавно предупредило об относительно высокой частоте осложнений со стороны ЖКТ и печени, связанное с применением диацереина. Однако преимущества препарата превосходят возможную опасность лекарственных осложнений. В этой связи были введены определенные ограничения на использование диацереина: возраст 65 лет и старше, заболевания печени в настоящее время или в анамнезе и мониторинг для выявления ранних признаков поражения печени в процессе лечения [11, 12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое контролируемое исследование были включены 248 пациентов РА, имеющих вторичный ОА в возрасте от 38 до 65 лет, средний возраст \pm стандартное отклонение (σ) 47,04 \pm 9,72 года, имеющие I и II степень активности заболевания по DAS 28, последовательно поступившие на стационарное лечение в ревматологическое отделение БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница №20».

Диагноз РА устанавливали на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (ACR) 1987 г., при выполнении пациентом > 4 критериев, и ACR/EULAR 2010 г. [13, 14].

Среди пациентов, включенных в исследование, было 87,5% (n = 217) женщин и 12,5% (n = 31) мужчин.

Необходимым условием включения в исследование было лично подписанное добровольное согласие пациента, способность к адекватному сотрудничеству в процессе лечения. Протокол обследования больных РА был утвержден локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Критерии исключения из исследования больных были согласованы с рекомендациями Комитета по фармаконадзору и оценке рисков Европейского медицинского агентства «Ограничения использования диацереин-содержащих лекарственных средств» [12]: возраст старше 65 лет, противопоказания к назначению метотрексата, диацереина в эффективных терапевтических дозах, тяжелые активные инфекции (туберкулез, активный вирусный гепатит), III степень активности основного заболевания по DAS28, заболевания печени, раздражение нижних отделов кишечника, декомпенсированный сахарный диабет, стойкие гематологические изменения (гемоглобин менее 90 г/л, лейкоциты менее 3×10^9 , тромбоциты менее 100×10^9 /л), наличие высокой неконтролируемой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушения мозгового кровообращения (НМК) и других тяжелых сопутствующих заболеваний (онкологических, гематологических, эндокринологических) с неблагоприятным краткосрочным прогнозом, а также отказ от участия в исследовании; хирургическое лечение РА до и на протяжении исследования, злокачественные новообразования, в т. ч. в анамнезе за 5 последних лет, или предраковые состояния, злоупотребление алкоголем, психические заболевания, в т. ч. деменция и нарушение восприятия информации, невозможность наблюдения за больным в течение 2 лет.

Среди коморбидных заболеваний, за исключением вторичного ОА, который присутствовал у 100% пациентов, в большинстве случаев наблюдались заболевания сердечно-сосудистой системы: гиперхолестеринемия (48%) и артериальная гипертензия (38,3%), а также ишемическая болезнь сердца (10,1%). Заболевания желудочно-кишечного тракта выявили у 55% больных. Кроме того, в ходе дополнительных исследований КМС в 20% случаев был выявлен вторичный ОП (табл. 1).

Больные вторичным ОА при РА (n = 248) были рандомизированы на 4 группы:

- в **1-ю (основную) группу** вошли 62 пациента с вторичным ОА при РА, получавшие на фоне традиционной медикаментозной терапии ингибитор интерлейкина-1 в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ);
- **2-ю группу** составили 60 больных РА с вторичным ОА, которые принимали диацереин на фоне медикаментозной базисной терапии;
- в отношении пациентов **3-й группы** (n = 62) лечебная тактика складывалась из традиционной медикаментозной терапии в сочетании с НИЛИ;
- в **4-ю группу** вошли 64 больных вторичным ОА при РА, получавших только медикаментозную базисную терапию.

Терапия основного заболевания проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению РА Ассоциации ревматологов России и Европейской антиревматической лиги [15–18] с учетом стратегии «*treat to target*» (лечение до достижения цели) [19].

Медикаментозная терапия во всех случаях включала базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат 10–20 мг/неделю (100% больных); «по требованию» нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Терапевтический подход заключался в том, что пациенты I и II групп принимали диацереин по 50 мг (1 caps) 2 раза в день утром и вечером после еды в течение 6 месяцев на фоне базисной терапии основного заболевания. Диацереин входит в рекомендации EULAR 2003, 2005 гг. по лечению ОА и в клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации 2015 г. «Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике» [8, 20].

Больные РА с вторичным ОА I и III групп, помимо медикаментозной терапии, получали комбинированную лазерную терапию с использованием метода надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК) и накожного облучения последовательно по полям коленных суставов по методикам В.А. Буйлина, С.В. Москвина [21, 22].

У всех обследуемых при поступлении в клинику и в некоторых случаях в динамике, помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования (ЭКГ, ОАК, ОАМ), определяли биохимические показатели (АсАТ, АлАТ, общий белок, липидный профиль, мочевины, креатинин, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, глюкоза крови, РФ, АЦЦП), измеряли АД.

Таблица 1. Коморбидные заболевания у больных ревматоидным артритом

Нозологии	Больные РА (n = 248)	%
Вторичный остеоартроз	248	100
Вторичный остеопороз	50	20
Гиперхолестеринемия	119	48
Артериальная гипертензия	95	38,3
Ишемическая болезнь сердца	25	10,1
Сахарный диабет	21	8,6
Бронхиальная астма	10	4,2
Заболевания пищеварительной системы	136	55
Заболевания щитовидной железы	15	6,1
Боль в нижней части спины	36	14,7
Ожирение	38	15,2
Другие заболевания	56	22,5

Оценивались все побочные реакции, возникшие в период лечения. Изучалась частота и характер нежелательных явлений, развивавшихся в период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных РА два и более коморбидных заболевания диагностировано у 58,6% пациентов. Из них наибольшее значение имели заболевания пищеварительной системы (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), сердечно-сосудистой системы и костно-мышечная патология (вторичный ОА, ОП). Исходя из анамнестических данных, практически все пациенты имели продолжительное течение основного заболевания, утреннюю скованность и высокую активность по DAS 28, а также длительную терапию БПВП и НПВП. Во всех случаях с учетом коморбидной патологии была подобрана соответствующая терапия и проведено дополнительное обследование пациентов.

Среди наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных РА диагностированы артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, а также гиперхолестеринемия.

В III и IV группах больных вторичным ОА при РА отмечена отрицательная динамика значений артериального давления в 16 и 19% случаев через 6 месяцев терапии и только в 5 и 3% случаев в I и II группах соответственно (рис. 1). Известно, что потребность в НПВП в III и IV группах больных превышала их прием в группах пациентов, получавших диацереин в комплексном лечении, что может являться одним из факторов риска прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Анализ липидограммы не выявил достоверной отрицательной динамики в сравниваемых группах больных. Следует учесть, что пациенты по показаниям получали статины.

В свете последних публикаций контролирующего медицинского органа Евросоюза, где отмечены ограничения использования диацереина в связи с относительно высокой частотой осложнений со стороны ЖКТ и печени, особое внимание в настоящем исследовании уделено контролю нежелательных явлений со стороны пищевари-

Рисунок 1. Анализ случаев повышения АД в сравниваемых группах больных на фоне лечения, %

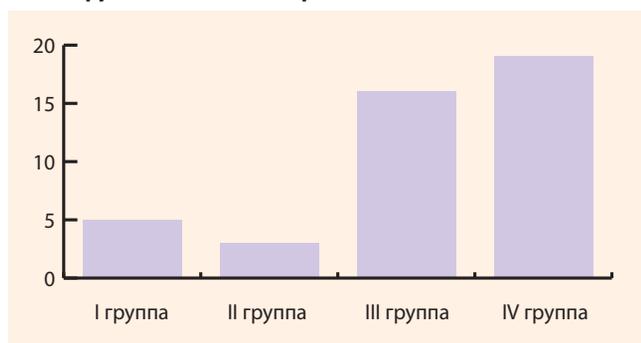


Таблица 2. Частота случаев боли в эпигастральной области в сравниваемых группах на фоне терапии, %

Боль в эпигастральной области (по ВАШ)			
I группа (n = 62)	II группа (n = 60)	III группа (n = 62)	IV группа (n = 64)
8	10	16	20

тельной системы, которые могли быть связаны с приемом препарата.

Согласно полученным данным, прием диацереина сопровождался диареей у 12% больных вторичным ОА. Причем в 9% случаев появление нежелательной симптоматики было отмечено в первые 4 недели после начала приема препарата. Проявления побочных эффектов, связанных с приемом диацереина (диарея), их продолжительность, были незначительными, что позволило продолжить прием препарата. В некоторых случаях диацереин был отменен на несколько дней с последующей пролонгацией курса терапии после исчезновения нежелательных явлений.

Отличную и хорошую переносимость врач и пациент отметили в группах больных, получавших диацереин на фоне базисного лечения (I и II группы) в 89 и 86%, а также в 88 и 87% случаев соответственно. Незначительные отличия установлены в III и IV группах больных врачом и пациентом: 86 и 82%, а также 86 и 84%

На фоне курса терапии в I и II группах жалобы на боль в эпигастральной области, оцененную по ВАШ в мм, отмечены у 8 и 10% больных. В III и IV группах больных частота болевого синдрома составила 16 и 20% соответственно, что может указывать на негативное влияние препаратов, применяемых в комплексной терапии, оказывающих обезболивающее и противовоспалительное действие (табл. 2).

Контроль гепатотоксических реакций, связанных с приемом диацереина, выявил подобные осложнения у 2% больных вторичным ОА при РА, после чего незамедлительно последовала отмена препарата. Полученные данные были практически сопоставимы с результатами исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе): при анализе 3 479 больных выраженная диарея и значительное повышение уровня АЛТ/АСТ отмечены менее чем у 1% больных, принимавших диацереин на протяжении 30 дней [23].

Контроль безопасности терапии диацереином со стороны системы органов мочевого выделения показал потемнение цвета мочи в 1,8% случаев, что по инструкции не является клинически значимым. Анализ результатов общего анализа мочи, а также значений креатинина и мочевины сыворотки крови обследованных пациентов не

выявил отрицательной динамики показателей как на фоне приема диацереина, так и на фоне базисной терапии основного заболевания.

При оценке переносимости терапии учитывалось мнение врача и пациента (табл. 3, 4).

Отличную и хорошую переносимость врач и пациент отметили в группах больных, получавших диацереин на фоне базисного лечения (I и II группы) в 89 и 86%, а также в 88 и 87% случаев соответственно. Незначительные отличия установлены в III и IV группах больных врачом и пациентом: 86 и 82%, а также 86 и 84%.

Таким образом, переносимость терапии, по мнению врача и пациента в группах больных, которые в комплексном лечении принимали диацереин, практически сопоставима с переносимостью пациентами базисной терапии.

Несколько клинических исследований доказывают преимущества применения диацереина по сравнению с плацебо и НПВП в отношении снижения боли и улучшения функционального состояния коленных и тазобедренных суставов [24, 25]. По результатам метаанализа отмечен не выраженный, но статистически достоверный кратковременный эффект применения диацереина в отношении уменьшения болевого синдрома по сравнению с плацебо, несмотря на гетерогенность включенных в обзор исследований. Диацереин рассматривается в каче-

Таблица 3. Оценка переносимости терапии врачом, %

Переносимость	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)	III группа (n = 62)	IV группа (n = 64)
Отличная и хорошая	89	88	86	86
Удовлетворительная	11	12	14	14

Таблица 4. Оценка переносимости терапии пациентом, %

Переносимость	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)	III группа (n = 62)	IV группа (n = 64)
Отличная и хорошая	86	87	82	84
Удовлетворительная	14	13	18	16

стве безопасной альтернативы НПВП, которые связаны с наиболее тяжелыми побочными эффектами, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Применение НИЛИ следует рассматривать на короткий срок облегчения боли у больных РА. У больных ОА результаты противоречивы в различных исследованиях и могут зависеть от способа применения и других особенностей НИЛИ [26].



ЛИТЕРАТУРА

- Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. *Consilium medicum*, 2005, 12: 993-996.
- Сатыбалдыев А.М. Ранняя дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и остеоартроза у лиц пожилого возраста. *Клиническая гериатрия*, 2004, 6: 39-45.
- Kroot EJ et al. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J. Rheumatol*, 2001, 28(7): 1511-1517.
- Sany J. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004, 63: 1235-1240.
- Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. *Современная ревматология*, 2015, 1: 39-43.
- Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 2 (53): 149-155.
- Juergen M. Imaging Strategies for the Knee. Part 3. Degenerative Diseases: Secondary Osteoarthritis. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 2006: 72-74.
- Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. М., 2015. 36 с.
- Мартынов А.И., Наумов А.В. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач*, 2015, 4.
- Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. *Поликлиника*, 2015, 4: 1-6.
- Каратеев А.Е. Достоинства и недостатки диацереина. *Современная ревматология*, 2014, 4: 90-95.
- Restrictions of the use of diacerein-containing medicines. Restrictions intended to limit risks of severe diarrhea and effects on the liver. 4 September 2014 EMA. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf (дата обращения 15.09.2014).
- Arnett FC et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 1988, 31: 315-324.
- Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69: 1580-1588.
- Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. академика Е.Л. Насонова. М.; 2010. 752 с.
- Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological diseases – modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis*, 2014, 73: 492-509.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 1: 8-26.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2014, 5: 477-494.
- Smolen J et al. Treating RA to target: recommendation of an international task force. *Ann. Rheum. Dis*, 2010, 69: 631-637.
- Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies, including Therapeutic Trials (ESCI-SIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003, 62: 1145-1155.
- Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. М., 2014. 896 с.
- Буйлин В.А. Магнитолазерная терапия заболеваний суставов и позвоночника. М., 2011. 86 с.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диацереина при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(2): 169-174.
- Bartels EM et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(3): 289-296.
- Rintelen BA et al. Systematic meta-analysis trials with Diacerein in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 2005, 13(A): 68.
- Brosseau L et al. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Rheumatology*, 2000, 27: 1961-1969.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ ГРЯЗЕЙ МЕРТВОГО МОРЯ

У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

В обзоре приводятся сведения о причинах хронического эндометрита и принципах его лечения. Отмечается, что пелоиды оказывают выраженное лечебное действие на эндометрий за счет подавления фиброзирующих процессов и восстановления рецептивности ткани. На основании анализа отечественных исследований эффективности лечебных грязей Мертвого моря (ЛГММ) у больных с хроническим эндометритом показано, что после самопроизвольного выкидыша и преконцепционной подготовки ЛГММ ($n = 20$) спонтанного наступления беременности и ее благополучной реализации удалось добиться в 2 раза чаще по сравнению с группой не получавших лечения ($n = 20$). У пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, маточной причиной бесплодия (хронический эндометрит) и недостаточностью лютеиновой фазы в различных сочетаниях ($n = 118$) на фоне лечения ЛГММ ($n = 44$) отмечено улучшение состояния эндометрия: у 57% пациенток по сравнению с 6% среди тех, кто получал другое физиотерапевтическое лечение ($n = 47$) (ОШ = 19,3; 95% ДИ 3,0–11,6). В течение одного года после проведенного лечения наступление беременности констатировано у 39% женщин в I группе и 11% – во II (ОШ = 5,3; 95% ДИ 1,7–7,5, $p = 0,004$), из них беременность наступила спонтанно – у 21 и 2% ($p = 0,014$). Лечение бесплодия при помощи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) прошли 52% пациенток. В I группе беременность наступила у 40% пациенток против 29% – во II (ОШ = 1,7; 95% ДИ 0,5–5,4) и 15% – среди тех, кто не получал никакого лечения перед ЭКО ($n = 27$) (ОШ = 3,8; 95% ДИ 1,3–6,8).

Ключевые слова:

бесплодие
хронический эндометрит
пелоиды
лечебная грязь Мертвого моря
внекурортное лечение

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушение репродуктивной функции у женщин – бесплодие и невынашивание беременности – является не только медицинской, но и социальной проблемой.

В исследованиях выявлена связь между наличием хронического эндометрита (ХЭ) и бесплодием у 28% пациенток [1], повторными самопроизвольными выкидышами – у 13% [2], неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – у 30% [3] и необъяснимыми аномальными маточными кровотечениями – у 36% [4].

ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

ХЭ – клиничко-морфологический синдром, представляющий собой комплекс морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, которые сопровождаются нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани.

ХЭ – инфекционный либо реактивный процесс. Обычно среди причин ХЭ отмечаются восходящие инфекции или персистирующие инфекции, передаваемые половым путем, внутриматочные спирали, наличие субмукозных лейомиоматозных узлов и полипы эндометрия [5]. Другими словами, любые причины «хронического раздражения» в эндометрии могут привести к хронической воспалительной реакции.

В некоторых обзорных работах описываются изменения эндометрия (синдром Ашермана), частота которых достигает 7,7–30%, после дилатации шейки матки и кюретажа, использовавшегося при самопроизвольных выкидышах, неразвивающейся беременности, после родов (между 2–4 нед.), резектоскопических операций, диагностических манипуляций. Особенно часто ХЭ отмечается после повторных выскабливаний (двух и более) при самопроизвольных выкидышах и неразвивающейся беременности (до 40%), а также перенесенных инфекций [6, 7], что приводит к абберациям менструального цикла (МЦ), бесплодию и невынашиванию беременности [8]. Однако ссылки на указанные данные датируются 1960–2002 гг., основаны на небольших проспективных исследованиях серии случаев (уровень доказательности 4), а рандомизированные клинические исследования (КИ) отсутствуют. Предыдущие аборт, а также инфекции во время операции связаны с незначительным и недовольным повышением риска [6].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Выбор лечения при ХЭ с повреждением рецепторного аппарата представляет определенные трудности ввиду отсутствия в настоящее время четких критериев поэтапной диагностики и восстановления репродуктивной функции женщин. В большинстве работ предлагается двухэтапная программа, включающая устранение инфекции и коррекцию иммунных нарушений с последующим курсом реабилитации, направленным на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений [9, 10].

Восстановительное лечение включает коррекцию метаболических нарушений и последствий ишемии путем усиления тканевого обмена, активации энергетических процессов в клетках, устранения последствий гипоксии ткани с использованием препаратов метаболической терапии (аминокислоты, жирные кислоты, витамины, гормоны, препараты из крови и тканей и др.). Восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия достигается применением физических факторов [11] и циклической гормональной терапии (дискуссионно) [12].

Подавление фиброобразования – одна из первоочередных задач терапии фиброзирующих процессов при хроническом воспалительном процессе в эндометрии [13, 14]. Коррекция иммунитета и микроциркуляции, усиление антиоксидантной защиты, в свою очередь, также оказывают не прямой антифиброзирующий эффект. Отечественными авторами с успехом применяются методы физиотерапевтического и санаторно-курортного лечения – орошения кавитированными растворами [15], электроимпульсная терапия, интерференционные токи, переменное магнитное поле, ток надтональной частоты [14, 16, 17], лечебные грязи (пелоиды) [18–20].

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ В ГИНЕКОЛОГИИ

Известно, что одним из наиболее физиологических природных факторов, нормализующих генеративную функцию, являются пелоиды. Пелоидами (от *греч.* πέλος – ил, глина) называют вещества, которые образуются в естественных условиях под влиянием геологических процессов и в тонкоизмельченном состоянии в сочетании с водой применяются с лечебными целями в виде ванн и местных аппликаций. Одним из наиболее эффективных немедикаментозных методов лечения гинекологических больных является именно пелоидотерапия [11, 18], в т. ч. ее интравагинальное применение [19, 21].

Влагалищные грязевые тампоны впервые были применены в 1896 г. на Старорусском курорте для лечения ряда гинекологических заболеваний. Сегодня в гинекологической практике среди препаратов иловой грязи применяется специальная лечебная форма – одноразовые инъекторы с гелем на основе лечебной грязи Мертвого моря (ЛГММ) для амбулаторного применения во внекурортных условиях.

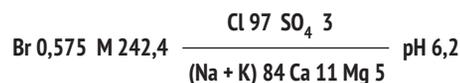
ЛГММ обладают наиболее высокой минерализацией (содержание активных веществ 242,4 г/л), что определяет

особенности их лечебного действия. Отчеты о первых КИ по использованию вагинальных тампонов с ЛГММ при гинекологических заболеваниях появились в отечественной литературе 10 лет назад. Они носили описательный характер, были основаны на исследовании серии случаев и отличались небольшим количеством наблюдений. Обобщение результатов этих исследований сделано коллективом авторов в 2008 г. [19], где были представлены данные о клинической эффективности ЛГММ у гинекологических больных.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ

ЛГММ относят к группе хлор-сульфидных илов. Она качественно отличается от других пелоидов существенно более высокой минерализацией (242,4 г/л) [22] и в физико-химическом отношении представляет собой сложную динамическую систему, состоящую из нерастворимых минералов и труднорастворимых солей. Уникальная особенность их заключается в структуре – малой величине зерен (45 мкр), что обеспечивает мелкодисперсную, коллоидную консистенцию.

Грязевой отжим образца грязи по ионно-солевому составу бромный хлоридный натриевый. В обобщенном виде химическая формула состава отжима следующая:



В составе отжима выявлены биологически активные компоненты: бром – 575,0 мг/дм³, метакремниевая кислота – 22,3 мг/дм³.

Содержание растворенных солей в составе жидкой фазы исследуемой грязи составило 8,1% на сырое вещество. Твердая фаза (52,1%) представлена силикатными частицами (26,3% на сырое вещество), карбонатами кальция (22,8%) и магния (2,96%). Гидрофильный коллоидный комплекс грязи содержит сульфиды железа (FeS – 0,134% на сырое вещество), окислы алюминия (0,89%), железа (1,34%), серы (0,04%), фосфора (0,23%). Содержание органических веществ в исследуемой пробе грязи составило 1,26% (на сырое вещество), в т. ч. углерода – 0,73%.

По основным физико-химическим критериям ЛГММ соответствует среднесульфидным соленасыщенным иловым лечебным грязям Карачинской разновидности [22].

МЕТОДИКА ПЕЛОИДОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ

Гель на основе ЛГММ вводится из инъекторов по 30–60 мл с помощью катетеров, входящих в комплект («БиЛайфМед», Израиль), экспозиция 20–25 мин, на курс 10–12 процедур, начиная с 6–8-го дня МЦ (по окончании процедуры препарат удаляется из влагалища механическим путем с использованием ватного тампона или марлевой салфетки с последующим спринцеванием водой (t = 36–37 °C) в домашних условиях) [23].

Показания:

- Хронический сальпингит и оофорит.
- Хронический параметрит и тазовый целлюлит.
- Тазовые перитонеальные спайки у женщин.
- Послеоперационные спайки в малом тазу.
- Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (нормогонадотропная гипофункция яичников на фоне хронического сальпингоофорита) или недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ).
- Женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения.
- Женское бесплодие маточного происхождения (ХЭ).

Противопоказания:

- Общие противопоказания к лечению (кровотечение и склонность к кровотечению; системные заболевания крови; доброкачественные и злокачественные новообразования; заболевания сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровообращения выше II стадии, нарушения ритма сердечных сокращений; острые воспалительные заболевания и гнойные процессы; хронический гепатит, хронический панкреатит в стадии обострения; желчно-каменная болезнь; туберкулез; тиреотоксикоз; тромбоз; беременность и лактация).
- Индивидуальная непереносимость компонентов продукта.
- Злокачественные новообразования и подозрение на них.
- Острые воспалительные заболевания влагалища, матки, придатков матки, прямой кишки, мочевого пузыря.

Публикации за последние 5 лет свидетельствуют о высоком интересе исследователей к внекурортному лечению женщин с нарушениями репродуктивной функции, в т. ч. при ХЭ, с помощью ЛГММ и существенном улучшении качества исследований. Большинство из них имеют уровень доказательности В (отдельные рандомизированные контролируемые и проспективные сравнительные КИ), что по классификации надежности доказательств (Формулярный комитет РАН, российская система стандартизации в здравоохранении) характеризуется средним уровнем (есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение) в отличие от предшествующих КИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

И.Н. Носковой [24] ЛГММ была применена в качестве прекоцепционной подготовки женщин с потерей беременности в ранние сроки в анамнезе (n = 40: 20 получали лечение ЛГММ, 20 – контроль, не получали лечения). Через 3 мес. после выкидыша нормализация МЦ чаще была на фоне реабилитации пелоидами (в первом и третьем цикле – 30,0 и 72,2% соответственно; p = 0,022; между I и II группами в третьем цикле – 72,2 и 27,8% соответственно; p = 0,018).

По данным гистологического исследования, на 20–22-й день четвертого МЦ после прерывания беременности у женщин, прошедших прекоцепционную подготовку, чаще отмечалось соответствие эндометрия фазе цикла (55,5% – в I группе и 16,7% – во II группе; p = 0,035) и уменьшилась

частота ХЭ (16,7 и 55,5% соответственно; p = 0,035). НЛФ также встречалась в 2 раза реже – 38,9% против 61,1% соответственно.

В течение года после завершения реабилитации беременность наступила у 85% женщин, применявших ЛГММ, и у 40% – в контроле (p = 0,008). Повышение абсолютной пользы при применении пелоида составило 45%, повышение относительной пользы – 113%. Отношение шансов вероятности получения положительного результата при использовании пелоида по сравнению с традиционным лечением составило 8,5 (95% ДИ 1,88–38,47). Беременность завершилась срочными родами у 65% пациенток, применявших пелоиды, и у 30% женщин в контроле (p = 0,058).

В исследовании Т.Е. Белокрыницкой и соавт. [25] обследованы 118 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, маточной причиной бесплодия (ХЭ) и НЛФ в различных сочетаниях. При этом часть женщин готовилась к процедуре ЭКО. Лечение ЛГММ получили 44 женщины, 47 получали фонофорез гиалуронидазы и ультразвуковую терапию без пелоидов, 27 отказались от всех видов физиотерапии, мотивируя это тем, что они планируют ЭКО.

Отмечено улучшение состояния эндометрия у женщин I и II групп при ХЭ – у 57 и 6% соответственно (ОШ = 19,3; 95% ДИ 3,0–11,6).

Восстановление уровня гормонов произошло у 11 и 2% пациенток соответствующих групп (ОШ = 5,9; 95% ДИ: 1,8–10,8); восстановление овуляции – у 16 и 2% соответственно (ОШ = 8,7; 95% ДИ 2,2–11,7).

Частота морфологических признаков ХЭ после лечения снизилась в 2,5 раза: с 52 до 21% (p = 0,0139).

Благодаря достигнутым первичным эффектам в течение первого года после проведенного лечения наступление беременности констатировано у 39% женщин в I группе и 11% – во II (ОШ = 5,3; 95% ДИ 1,7–7,5, p = 0,004), из них беременность наступила спонтанно у 21 и 2% (p = 0,014).

Лечение бесплодия при помощи ЭКО прошли 52% пациенток. В I группе беременность наступила у 40% пациенток против 29% – во II (ОШ = 1,7; 95% ДИ 0,5–5,4) и 15% – в III (ОШ = 3,8; 95% ДИ 1,3–6,8).

Таким образом, один курс интравагинального введения грязей Мертвого моря повышал шанс наступления беременности в 5,3 раза по сравнению с теми, кто получал другое физиотерапевтическое лечение, при ЭКО – в 1,7 раза по сравнению с применением фонофореза и ультразвука и в 3,8 раза по сравнению с отказавшимися от физиотерапии.

Исследование кривых скоростей кровотока в бассейне малого таза свидетельствует об улучшении кровообращения в органах малого таза – происходит ускорение кровотока в яичниковых артериях на стороне формирования желтого тела на фоне терапии ЛГММ с улучшением его трофики. При отсутствии овуляции и формирования желтого тела, по данным литературы, не установлено значимого изменения скоростей кровотока в органах малого таза [26, 27].

Похожие результаты были получены и в других российских исследованиях: доказано, что консервативная терапия трубно-перитонеального бесплодия (в т. ч. среди

женщин с ХЭ), дополненная применением вагинальных тампонов с ЛГММ, способствовала улучшению состояния эндометрия и увеличивала шансы забеременеть в 4 раза [28], а использование ЛГММ у женщин с НЛФ усиливало кровообращение в яичниковых артериях, способствовало увеличению содержания эстрадиола и прогестерона, восстанавливало гистологическую структуру эндометрия, что в целом также существенно повышало частоту наступления беременности: через 12 мес. после однократного курса лечения ЛГММ наступила беременность у 60% пациенток, в группе сравнения – у 20% ($p < 0,001$) [29].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ МЕРТВОГО МОРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

Лечебная грязь оказывает на организм комплексное воздействие.

Объяснение механизма лечебного действия пелоидов в настоящее время базируется на теориях обратной связи, рефлекторного кольца и функциональных систем адаптации [21]. Они дополняются механическим фактором: пелоиды воздействуют на рецепторный аппарат слизистых оболочек, усиливают отток крови и лимфы, рефлекторно влияют на нервно-эндокринные и нервно-сосудистые механизмы, что улучшает функциональные и метаболические сдвиги в тканях, обуславливая конечные саногенетические эффекты [30].

На основании проведенного анализа отечественных исследований можно констатировать, что противовоспалительный и анальгетический эффекты ЛГММ обусловлены

подавлением простагландинового каскада, что обусловлено действием содержащихся в грязях активных субстанций: витаминов, микроэлементов, органических соединений [21]. Дефибрирующее (адгезиолитическое) действие ЛГММ превосходит другие физиотерапевтические воздействия в 1,5 раза. Особенно выражен адгезиолитический эффект в отношении эндометрия: частота морфологических признаков ХЭ у женщин с бесплодием снижается в 2,5 раза после проведенного лечения, а у женщин с выкидышами в анамнезе – в 3,3 раза ниже по сравнению с теми, кто не получал лечения.

Улучшение гормональной функции яичников, восстановление овуляции и секреторной трансформации эндометрия за счет повышения уровней эстрадиола и прогестерона (в среднем в 2 раза), равно как и наступление среди женщин беременности (в 5,3 раза чаще), отмечают все авторы.

Полученные результаты позволяют предположить, что грязелечение оказывает не только прямое нормализующее влияние на гормонообразование в яичниках, но и, по-видимому, воздействует на рецепторный аппарат половых органов и восстанавливает его чувствительность к половым стероидам [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ЛГММ в программах восстановительного лечения и реабилитации женщин с нарушениями репродуктивной функции на фоне ХЭ является эффективным и способствует преодолению бесплодия, улучшению результатов ЭКО и исходов беременностей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1 and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol*. 2010. 23: 1136-46.
2. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011;95:1156-8.
3. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilisation. *Fertil Steril*. 2010. 93: 437-41.
4. Kannar V, Lingaiah HM, Sunita V. Evaluation of Endometrium for Chronic Endometritis by Using Syndecan-1 in Abnormal Uterine Bleeding. *J Lab Physicians*. 2012. 4: 69-73.
5. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Blocklage T. Chronic endometritis: A combined Histopathologic and clinical Review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol*. 2009. 29: 44-50.
6. Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW and Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod*. 1998. 13(12): 3347-50.
7. Davar R, Firouzabadi RD, Ara KC. Dilatation and Curettage Effect on the Endometrial Thickness. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Apr. 15(4): 350-355.
8. March CM. Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1995. 22(3): 491-505.
9. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Коллектив авт.: Под редакцией Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 788 с.
10. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: Гэотар – Мед, 2008.
11. Дикке Г.Б. Природные и преформированные физические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья женщин. Обзор основных научных исследований в ТНИИКиФ за 10 лет (к 80-летию ТНИИКиФ). *Сибирский медицинский журнал*, 2001. 3-4: 94-100.
12. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции. *Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал*. 2013. 1. <http://medtsu.tula.ru/>.
13. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2012. 11: 1-6.
14. Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции. Автореф. дисс ... д.м.н. М., 2008. 45 с.
15. Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. 1: 32-37.
16. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011. 1: 5-7.
17. Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
18. Уткин Е.В., Артымук Н.В. Реабилитация женщин с нарушениями репродуктивной функции в условиях санатория (метод. рекомендация). Кемерово, 2007. 26 с.
19. Дикке Г.Б., Кира Е.Ф., Маев Э.З., Аполихин О.И., Курчишвили В.И. Клиническое применение соли и грязи мертвого моря в лечении хронических заболеваний половых органов у женщин и мужчин: Руководство для врачей. М., 2008. 48 с.
20. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Глотова Е.Ю., Герасимович Н.Б., Мальцева Т.В., Чеузова А.Н., Белозерцева Е.П., Ананина Д.А. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями Мертвого моря у женщин с бесплодием. *Практическая медицина*. 2015. 6: 30-35.
21. Бадалов Н.Г., Крикорова С.А. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012. 3: 50-4.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Д.А. ДОРОШЕНКО¹, к.м.н., А.Р. ЗУБАРЕВ², д.м.н., профессор, О.Б. ЛАПОЧКИНА¹, О.В. КОНЫШЕВА¹, к.м.н., Е.Е. ТЮЛЬКИНА¹, д.м.н., профессор, Г.Д. ПРИНЦ¹

¹ Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский научно-исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ-ЭХОКАРДИОГРАФИИ

У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В статье представлены основные патофизиологические механизмы, связанные с синдромом дилатационной кардиомиопатии у беременных, описан современный взгляд на возможности неинвазивной инструментальной оценки функции сердца у таких пациенток и значимость нового подхода в оценке функции левого желудочка.

Ключевые слова:

дилатационная кардиомиопатия
беременность
спекл-трекинг-эхокардиография

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

На сегодня некоронарогенные заболевания миокарда (НКЗМ) у беременных, приводящие к негативному ремоделированию полости левого желудочка (ЛЖ), являются одной из наиболее тяжелых проблем как в кардиологии, так и в акушерстве. С учетом общности клинической картины НКЗМ, диагностических данных (дилатация и ремоделирование ЛЖ), многофакторности этиопатогенетических особенностей, зачастую полного отсутствия предшествующего анамнеза и краткости пребывания на госпитальном этапе мы объединили эту группу пациенток в т. н. синдром дилатационной кардиомиопатии (СДКМП).

Дифференциальная диагностика внутри группы СДКМП представляется крайне актуальной, т. к. важно различать хронический миокардит (ХМ), кардиомиопатию беременных или перипортальную кардиомиопатию (ПКМП), развивающуюся после 32 недель беременности или в течение 5 месяцев после родов, от имеющей худший прогноз дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [1, 18, 20].

Появление новых методов ранней неинвазивной диагностики патологии сердечно-сосудистой системы у беременных: мониторинга сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ) с помощью эхокардиографии (ЭХО-КГ), оценки деформации и скорости деформации миокарда (strain и strain rate) методом спекл-трекинг (СТ) ЭХО-КГ, 3D-реконструкции камер сердца – требует максимальной практической значимости и приближения скорости получения данных к реальному времени [7, 9, 10, 12].

Работы по неинвазивной и полуинвазивной оценке гемодинамики у пациенток с ДКМП проводились в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН под руководством акад.

В.А. Сандрикова, где были определены критерии эффективности терапии, в т. ч. оперативного лечения; была показана невысокая информативность фракции выброса (ФВ), целесообразность расчета еще и крайне актуальных для миокарда производных силы, времени и скорости с оценкой динамики сокращения миокардиальных волокон в продольном, циркулярном и радиальном направлениях [2, 4, 12, 16, 21].

Цель исследования – выявить дополнительные дифференциально-диагностические критерии у беременных пациенток с СДКМП на основе оценки данных, полученных методом СТ ЭХО-КГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 28 беременных с СДКМП в возрасте $30,7 \pm 6,5$ года, наблюдавшихся в специализированном роддоме при ГКБ №15 им. О.М. Филатова.

Исходя из данных анамнеза (перенесенный ранее верифицированный миокардит), пациентки были разбиты на 2 группы:

1-я группа – 10 пациенток в возрасте $29 \pm 5,8$ года с постмиокардитическим кардиосклерозом и СДКМП, установленным до наступления беременности на основании критериев Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) с длительностью заболевания более 2 лет и отсутствием стойкой положительной динамики в процессе лечения [1, 4, 15, 18].

2-я группа – 18 пациенток в возрасте $33 \pm 8,9$ года без указаний на перенесенный миокардит и СДКМП в анамнезе и с неизвестной активностью процесса при поступлении.

Все пациентки, включенные в исследование, были клинически стабильны, имели синусовый ритм. Группу контроля составили 30 беременных пациенток с нормальной систолической и насосной функцией сердца и неизменной геометрией левого желудочка (без достоверных различий со здоровыми небеременными добровольцами).

В режиме мониторинга оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) в 12 отведениях на аппарате Schiller Cardiovit AT-1.

Суточный мониторинг ЧСС и артериального давления (АД) выполняли на бифункциональном мониторе МЭКГ-ДП-НС-01 (ДМС, Россия).

ЭХО-КГ выполняли на ультразвуковых сканерах Aplio Artida и Aplio 500. Исследования выполнялись по общепринятому протоколу в В-режиме, режимах импульсного (PW) и постоянного доплера (CW), цветового доплеровского картирования (ЦДК) с оценки размеров полостей, внутрисердечной гемодинамики, давления в стволе легочной артерии (ЛА), ударного объема (УО) и СВ с обязательным индексированием показателей. При наличии митральной регургитации оценивали скорость нарастания внутрижелудочкового давления в фазу изометрического сокращения (dp/dt).

В режиме 2D-СТ оценивали продольную (ПД), радиальную (РД), циркулярную (ЦД) глобальную систолическую деформацию и скорости смещения соответствующих волокон миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Кинопетли формировали исходя из 16-сегментной модели ЛЖ по R. Lang из апикальных доступов для оценки ПД и скорости ПД (СПД), на уровне папиллярных мышц ЛЖ по короткой оси для оценки ЦД, РД и их скоростей (СЦД, СРД) [13]. Анализ параметров осуществлялся с помощью софта Wall Motion Tracking (WMT). Результаты изучения глобальной деформации и скорости глобальной деформации представлялись в виде абсолютных величин параметров.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью программ Statistica 6 и Microsoft Excel. Достоверность различий показателей в группах определяли с помощью коэффициента достоверности p , рассчитанного на основании t -критерия Стьюдента. Различия показателей в группах пациентов считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток 1-й и 2-й группы по сравнению с группой контроля достоверно были выявлены признаки дилатации и ремоделирования левого желудочка: увеличение размеров и объемов желудочка (КДР, КСР, КДО, КСО), сопровождающиеся снижением ФИ и снижением СИ (табл. 1, 2).

В 1-й и 2-й группе при анализе величины ударного объема и среднего давления в легочной артерии достоверных различий с группой контроля выявлено не было (табл. 1, 2).

При анализе показателей деформации миокарда ЛЖ (табл. 1) у пациенток 1-й группы достоверно ($p < 0,05$) отмечалось снижение ГПСД ($7,1 \pm 1,2$), ГЦСД ($10,2 \pm 1,3$), ГРСД ($14,1 \pm 2,1$).

Скорости деформации в 1-й группе (табл. 2) также были снижены ($p < 0,05$) по сравнению с контролем: СГПСД ($0,39 \pm 0,06$), СГЦСД ($0,75 \pm 0,05$), СГРСД ($1,8 \pm 0,1$).

При анализе показателей деформации миокарда ЛЖ (табл. 2) у пациенток 2-й группы достоверно ($p < 0,05$) отмечалось снижение ГПСД ($12,08 \pm 1,4$), ГЦСД ($9,62 \pm 1,3$), ГРСД ($17,88 \pm 2,7$). Скорости деформации в 2-й группе (табл. 2) также были снижены ($p < 0,05$) по сравнению с контролем: СГПСД ($0,64 \pm 0,05$), СГЦСД ($0,8 \pm 0,057$), СГРСД ($1,8 \pm 0,15$).

Таким образом, у беременных и 1-й, и 2-й группы отмечались нарушения показателей силы и скорости миокарда наряду с негативным ремоделированием полости ЛЖ по сравнению с группой контроля.

Однако при сравнении между собой размеров ЛЖ, ФВ, давления в стволе легочной артерии и СИ между пациентками 1-й и 2-й группы достоверных различий не было выявлено, несмотря на то что показатели, характеризующие объемы ЛЖ, были достоверно выше в 1-й группе (табл. 3).

Таблица 1. Сравнение параметров анатомии, гемодинамики, систолической и насосной функции сердца, деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ беременных 1-й группы с группой контроля

Группа 1 (M ± m)																
Параметр	КДР лж, мм	КСР лж, мм	КДО лж, мл	КСО лж, мл	ФИ лж, %	Рла сист., ммHg	Рла ср., ммHg	УОла, мл	СИла, л/ми/м ²	dp/dt	ГПСД, %	СГПСД, с ⁻¹	ГРСД, %	СГРСД, с ⁻¹	ГЦСД	СГЦСД, с ⁻¹
	64,3 ± 3,3	49,1 ± 2,7	200,3 ± 11,2	117,7 ± 9,7	42,2 ± 2,5	37,3 ± 3,8	16 ± 2,5	68,5 ± 4,0	2,66 ± 0,3	732,5 ± 34,8	7,1 ± 1,2	0,39 ± 0,06	14,1 ± 2,1	1,8 ± 0,1	10,2 ± 1,3	0,75 ± 0,05
Контроль	45 ± 3	27 ± 4	89 ± 12	32 ± 8	65 ± 5	20 ± 4	11 ± 4	79 ± 9	3,1 ± 0,3	-	17 ± 0,4	1,02 ± 0,03	33,1 ± 1,4	1,88 ± 0,07	17,4 ± 0,5	1,08 ± 0,07
* $p < 0,05$	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Таблица 2. Сравнение параметров анатомии, гемодинамики, систолической и насосной функции сердца, деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ беременных 2-й группы с группой контроля

Группа 2 (M ± m)																
Параметр	КДР лж, мм	КСР лж, мм	КДО лж, мл	КСО лж, мл	ФИ лж, %	Рла сист., ммHg	Рла ср., ммHg	УОла, мл	СИла, л/ми/м ²	dp/dt	ГПСД, %	СГПСД, с ⁻¹	ГРСД, %	СГРСД, с ⁻¹	ГЦСД	СГЦСД, с ⁻¹
	62,3 ± 2,9	45,8 ± 4,1	162,2 ± 8,8	94,0 ± 7,9	42,0 ± 3,6	33,0 ± 2,9	14 ± 2,7	72,3 ± 4,8	2,73 ± 0,5	953,3 ± 47,2	12,08 ± 1,4	0,64 ± 0,05	17,88 ± 2,7	1,8 ± 0,15	9,62 ± 1,4	0,8 ± 0,07
Контроль	45 ± 3	27 ± 4	89 ± 12	32 ± 8	65 ± 5	20 ± 4	11 ± 4	79 ± 9	3,1 ± 0,3	-	17 ± 0,4	1,02 ± 0,03	33,1 ± 1,4	1,88 ± 0,07	17,2 ± 0,5	1,08 ± 0,07
* $p < 0,05$	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Таблица 3. Сравнение параметров анатомии, гемодинамики, систолической, насосной функции сердца, деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ пациентов 1-й и 2-й группы

Группа 1 и группа 2 (M ± m)																
Параметр	КДР ЛЖ, мм	КСР ЛЖ, мм	КДО ЛЖ, мл	КСО ЛЖ, мл	ФИ ЛЖ, %	Рла сис., ммHg	Рла ср., ммHg	УОла, мл	СИла, л/ми/м ²	dp/dt	ГПСД, %	СГПСД, с ⁻¹	ГРСД, %	СГРСД, с ⁻¹	ГЦСД	СГЦСД, с ⁻¹
1-я группа	64,3 ± 3,3	49,1 ± 2,7	200,3 ± 11,2	117,7 ± 9,7	42,2 ± 2,5	37,3 ± 3,8	16 ± 2,5	68,5 ± 4,0	2,66 ± 0,3	732,5 ± 34,8	7,1 ± 1,2	0,39 ± 0,06	14,1 ± 2,1	1,8 ± 0,1	10,2 ± 1,3	0,75 ± 0,05
2-я группа	62,3 ± 2,9	45,8 ± 4,1	162,2 ± 8,8	94 ± 7,9	42 ± 3,6	33 ± 2,9	14 ± 2,7	72,3 ± 4,8	2,73 ± 0,5	953,3 ± 47,2	12,08 ± 1,4	0,64 ± 0,05	17,88 ± 2,7	1,8 ± 0,15	9,62 ± 1,4	0,8 ± 0,07
*p < 0,05			*	*						*	*	*				*

Проанализировав показатели механики миокарда, получили достоверные различия между 1-й и 2-й группой по: dp/dt, который составил в среднем в 1-й группе 732,5 ± 34,8 mmHg/s, в 2-й группе – 953,3 ± 47,2 mmHg/s; в 1-й группе были также достоверно ниже ГПСД, СГПСД и СГЦСД (табл. 3), что позволяет сделать вывод о том, что при ДКМП в большей степени, чем при СДКМП, ассоциированном с беременностью или развившемся без предшествующего анамнеза, нарушается сокращение миокардиальных волокон в продольном и циркулярном направлениях.

Кроме того, меньшее абсолютное значение СЦГСД у беременных 1-й группы может свидетельствовать о более глубоком повреждении кардиомиоцитов.

Обращало на себе внимание отсутствие достоверной разницы ГРСД и ее скорости у пациенток 1-й и 2-й группы, что, вероятно, связано с вовлечением среднего слоя миокарда и стромального компонента в патологический процесс в обоих случаях.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при оценке анатомии, внутрисердечной гемодинамики, систолической и насосной функции сердца у беременных с

СДКМП при отсутствии разницы в ФИ, СИ необходимо и целесообразно использовать дополнительные данные, полученные методом СТ ЭХО-КГ, которые позволяют проводить более глубокий анализ вовлечения волокон миокарда в патологический процесс и, возможно, дифференциальную диагностику внутри разнородной группы НКЗМ.

ВЫВОДЫ

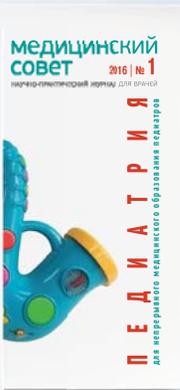
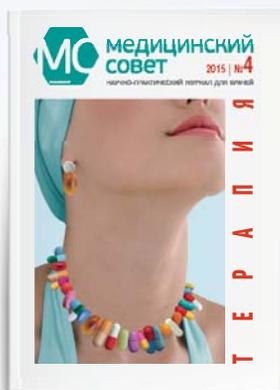
1. На основании данных СТ ЭХО-КГ представляется возможным проводить дополнительный дифференциальный ряд внутри группы беременных с СДКМП.
2. У пациенток 1-й группы признаки негативного ремоделирования ЛЖ, а также угнетение функции продольных волокон миокарда по данным СТ ЭХО-КГ были более выражены по сравнению с пациентками 2-й группы.
3. Несмотря на отсутствие достоверных различий ФВ и СИ у обеих групп, нами было отмечено достоверно более глубокое снижение показателей деформации и скорости деформации миокарда левого желудочка у пациенток 1-й группы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Миокардит. Руководство по кардиологии. Под ред. В.Н. Коваленко. К.: Морион, 2008. 971 с.
2. Константинов Б.А., Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю. Деформация миокарда и насосная функция сердца. Клиническая физиология кровообращения. 1-е изд. М.: ООО «Фирма Стром», 2006. 304 с.
3. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца. Самара, 2010. 355 с.
4. Сандриков В.А., Еременко А.А., Ревуненков Г.В. Мониторинг гемодинамики по данным внутрисердечной и чреспищеводной эхокардиографии. *Анестезиология и реаниматология*, 2009, 6: 38-43.
5. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лугая, Ю.М. Сіренка. К.: ПП ВМБ, 2011. 96 с.
6. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.Л., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М.: Практика, 2005. 344 с.
8. Chetboul V, Gouni V, Sampedrano CC et al. Assessment of regional systolic and diastolic function using tissue Doppler and strain imaging in dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007, 21(4): 715-730.
9. Di Beela G, Caeta M, Pingitore A et al. Myocardial deformation in acute myocarditis with normal left ventricular wall motion – a cardiac magnetic resonance and 2-dimensional strain echocardiography study. *Circ. J.*, 2010, 74(6): 1205-1213.
10. Di Beela G, Cogliatore S, Zimulatti C et al. Strain Doppler echocardiography can identify longitudinal myocardial dysfunction derived from edema in acute myocarditis. *Int. J. Cardiol.*, 2008, 126(2): 279-280.
11. Duan F, Xie M, Wang X et al. Preliminary clinical study of left ventricular myocardial strain in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy by three dimensional speckle tracking imaging. *Cardiovascular Ultrasound*, 2012, 10: 8.
12. Han Y, Chan J, Haber I et al. Circumferential and radial myocardial strain in cardiomyopathy patients with and without left bundle branch block. *J. Cardiovasc. Magnetic Resonance*, 2009, 11(Suppl 1): 14.
13. Luan R, Bierig M, Devereux R et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2006, 7: 79-108.
14. Matsumoto K, Tanaka H, Tatuomi K et al. Left ventricular dyssynchrony using three-dimensional speckle-tracking imaging as a determinant of horizontal mechanics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 2012, 109(8): 1197-1205.
15. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur. Heart J.*, 1999, 20: 93-102.
16. Mornos C, Rasinara P, Manolis AS et al. The value of new speckle-tracking index including left ventricular global longitudinal strain and torsion in patients with dilated cardiomyopathy. *Hellenic J. Cardiol.*, 2011, 52(4): 299-306.
17. Popescu AP, Beladan CC, Calin A et al. Left ventricular remodeling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity. *Eur. J. Heart Fail.*, 2009, 11: 945-951.
18. Schulteiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur. Heart J.*, 2011, 32: 2616-2625.
19. Takamura T, Dohi K, Onishi K et al. Left ventricular contraction relaxation coupling in normal, hypertrophic and failing myocardium quantified by speckle-tracking global strain and strain rate imaging. *J. Amer. Soc. Echocardiogr.*, 2010, 23(7): 747-754.
20. Thomas DE, Wheeler R, Yousef ZR, Masani ND. The role of echocardiography in guiding management in dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Echocardiography*, 2009, 10: 15-21.
21. Zeng S, Zhou QC, Peng QH et al. Assessment of regional myocardial function in patients with dilated cardiomyopathy by velocity vector imaging. *Echocardiography*, 2009, 26(2): 163-170.

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-sovnet.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			<i>Т.В. Косарева</i> (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



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТАМИЦИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время одной из актуальных акушерских проблем является увеличение количества гнойно-воспалительных заболеваний [1, 2]. В частности, в России, как и во многих странах мира, наблюдается рост вагинальных инфекций. По эпидемиологическим данным, на протяжении жизни хотя бы один эпизод вульвовагинального кандидоза переносят 75% женщин, что имеет безусловную связь с ростом иммунодефицитных состояний на фоне ухудшения экологической обстановки, неправильного питания, частых стрессов, бесконтрольного применения лекарственных средств. Немаловажным иммунокомпрометирующим фактором является и беременность. В свою очередь, вагинальные инфекции приводят к различным осложнениям гестации, а именно самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, преждевременному излитию околоплодных вод, плацентарной недостаточности инфекционного генеза. В родах и послеродовом периоде у этой категории женщин возможно развитие хориоамнионита, эндометрита и раневой инфекции родовых путей [3].

Ключевые слова:

беременность
кандидоз
Candida albicans
натамицин

Нарушение микроценоза влагалища наиболее часто связано с кандидозной инфекцией. В настоящее время известно порядка 196 видов грибов рода *Candida*, из них со слизистых оболочек (СО) человека выделяют более 27 видов, из которых на долю *Candida albicans* приходится около 95%. Известно, что *Candida albicans* может быть обнаружена в кишечнике у 20–50% здоровых людей, на СО полости рта – у 20–60%, во влагалище – у 10–17% небеременных женщин. Вагинальный кандидоз у беременных встречается в среднем в 30–40% случаев, а перед родами – до 44,4% [4]. Увеличение частоты вульвовагинального кандидоза во время гестации связано с изменением гормонального баланса, накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами [5].

Патогенез данной инфекции выглядит следующим образом: прикрепление грибов к поверхности СО с ее колонизацией, внедрение в эпителий, преодоление эпителиального барьера СО, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. Локализация инфекции в поверхностных слоях эпителия влагалища продолжается настолько длительно, насколько долго макроорганизм способен

сдерживать проникновение инфекционного агента в более глубокие слои при невозможности полностью элиминировать возбудитель. Нарушение данного взаимодействия приводит либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению [6].

В настоящее время принято различать 3 клинические формы генитального кандидоза:

1. Кандидоносительство, при котором отсутствуют клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), а в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза абсолютно доминируют лактобациллы в умеренно большом количестве.
2. Острый урогенитальный кандидоз, при котором грибы выступают в роли моновозбудителя. При этом в вагинальном микроценозе в высоком титре присутствуют грибы *Candida* (более 10^4 КОЕ/мл) наряду с высоким титром лактобацилл (более 10^6 КОЕ/мл) при отсутствии диагностически значимых титров других условно-патогенных микроорганизмов.
3. Хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз, при котором дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) облигатных анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл [6].

Клиническая картина представлена субъективными симптомами в виде:

- белых или желтовато-белых творожистых, густых или сливкообразных выделений из половых путей;
- зудом и/или жжением на коже и СО аногенитальной области;
- дискомфортом в области наружных половых органов;
- зудом, жжением, болезненностью при мочеиспускании.

Объективные симптомы включают:

- гиперемиию и отечность в области вульвы, влагалища;
- белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные вагинальные выделения на СО вульвы и во влагалище;
- трещины кожных покровов и СО в области вульвы, задней спайки влагалища и перианальной области [5].

Лабораторная диагностика вульвовагинального кандидоза основана на микроскопическом исследовании нативных препаратов, препаратов с добавлением 10%-ного раствора КОН и препаратов, окрашенных по Граму; культуральном исследовании, которое показано при отрицательном результате микроскопического исследования на фоне клинических проявлений заболевания. Для видовой идентификации грибов рода *Candida* могут быть применены молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК- и/или РНК-возбудителя, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [7].

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза. Выявление элементов *Candida spp.* при микроскопическом исследовании или культуральной идентификации *Candida spp.* при отсутствии воспалительных симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку 10–20% женщин – бессимптомные носители данного грибка [8].

Препараты, применяемые у беременных для лечения вагинального кандидоза, должны отвечать следующим требованиям: отсутствие токсичности для плода и матери, высокая эффективность, хорошая переносимость, минимальная частота возникновения резистентности у возбудителей и т. д. Отказ от лечения генитального кандидоза во время беременности приводит к персистенции инфекции, увеличению частоты возможных осложнений, присоединению суперинфекций, внутриутробному инфицированию.

Препараты для лечения вагинального кандидоза подразделяют на следующие группы:

- антибиотики (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В);
- имидазолы (клотримазол, кетоконазол, миконазол, эконазол);
- триазолы (флуконазол, итраконазол);
- комбинированные препараты (неомицин + полимиксин В + нистатин, метронидазол + миконазол, натамицин + неомицин + гидрокортизон, нистатин + нифурател);
- препараты разных групп (циклопирокс, гризеофульвин, флуцитозин, хлорнитрофенол и др.) [9].

В связи с возможностью использования на протяжении всей беременности определенный интерес вызывает препарат натамицин, относящийся к противогрибковым антибактериальным средствам из группы макролидов. Натамицин действует фунгицидно, нарушая целостность клеточных мембран и приводя к гибели микроорганизмов. К данному препарату чувствительны патогенные дрожжевые грибы (особенно рода *Candida*). В настоящее время не выявлено резистентности микроорганизмов к

натамицину. При приеме таблеток внутрь натамицин действует только в кишечнике, препарат не всасывается из пищеварительной системы в системный кровоток. При нанесении крема или применении вагинальных суппозиториях натамицин также не всасывается в кровь [10].

Целью исследования явилось определение оптимальной схемы использования препарата натамицин в лечении вульвовагинального кандидоза беременных для предотвращения осложнений гестации, родов, послеродового периода.

Под наблюдением находилось 80 беременных, получавших натамицин с целью лечения вульвовагинального кандидоза. В зависимости от схемы дозирования препарата пациентки были разделены на 4 группы. Первую группу составили 18 женщин, получавших натамицин в количестве 3 вагинальных суппозиториях. Во второй группе было 20 женщин, которые использовали 6 вагинальных суппозиториях. Третью группу составили 24 пациентки, они получали наряду с местной терапией (3 вагинальных суппозитория) препарат еще и перорально в течение 3 дней (100 мг 4 раза в сутки). В четвертой группе было 18 пациенток, использовавших и вагинальные суппозитории, и таблетированный препарат перорально (100 мг 4 раза в сутки) в течение 6 дней.

Отказ от лечения генитального кандидоза во время беременности приводит к персистенции инфекции, увеличению частоты возможных осложнений, присоединению суперинфекций, внутриутробному инфицированию

Для лечения полового партнера использовали 2%-ный крем во всех группах на протяжении указанного периода.

Группы были сопоставимы по возрастным параметрам. Возраст беременных колебался от 18 до 26 лет. Среди наблюдаемых 60% были первобеременными, 20% – повторнородящими, 20% имели по 1 прерыванию беременности путем медицинского аборта перед предстоящей настоящей беременностью. Соматический анамнез серьезных осложнений не имел.

В поле зрения акушера-гинеколога женщины попадали при первой явке в женскую консультацию для постановки на учет по беременности и родам. Вульвовагинальный кандидоз выявлялся при обследовании. С целью диагностики грибов рода *Candida* использовался микроскопический метод исследования нативных препаратов, видовая верификация выполнялась посредством культурального анализа. В нашем исследовании приняли участие беременные, у которых была обнаружена *Candida albicans* в диагностически значимом титре. Обладатели *Candida non-albicans* в испытании не участвовали. Также были исключены из исследования пациентки с наличием патогенов или/и комменсалов в диагностически значимом титре в посевах из цервикального канала.

Повторная манифестация вульвовагинального кандидоза в I триместре беременности наблюдалась в 50% случаев в первой группе, в 20% наблюдений – во второй

группе, в 8,3% случаев – в третьей группе, и только в четвертой группе повторения эпизодов вульвовагинального кандидоза не было.

В II триместре беременности повторение клинической картины, подтвержденной лабораторными данными с диагностически значимым титром кандидозной инфекции, наблюдалось у 66,7% пациенток первой группы, у 10% женщин второй группы, у 8,3% беременных третьей группы, в четвертой группе манифестации вульвовагинального кандидоза не наблюдалось.

В III триместре беременности отмечено появление вульвовагинального кандидоза у 88,9% женщин первой группы, 20% беременных второй группы, 8,3% пациенток третьей группы, не наблюдалось клинико-лабораторной манифестации изучаемого состояния в четвертой группе.

Наибольший эффект от санации вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida albicans*, получен при использовании натамицина вагинально (по 1 суппозиторию в день) и перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение 6 дней при условии одновременной санации полового партнера

Что касается осложнений гестации, родов и послеродового периода, то наибольший их процент зарегистрирован в первой группе, а именно: угроза очень ранних преждевременных родов (11,1%), угроза преждевременных родов (16,7%), угроза поздних преждевременных родов (11,1%), компенсированная плацентарная недостаточность (16,7%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (5,6%), преждевременное излитие околоплодных вод (55,6%), кандидозный послеродовой эндометрит (5,6%), расхождение швов в послеродовом периоде (11,1%).

Во второй группе изучаемая патология распределялась таким образом: угроза очень ранних преждевременных родов (5%), угроза преждевременных родов (0%), угроза поздних преждевременных родов (10%), компенсированная плацентарная недостаточность (15%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (5%), преждевременное излитие околоплодных вод (50%), кандидозный послеродовой эндометрит (0%), расхождение швов в послеродовом периоде (5%).

В третьей группе осложнения беременности, родов и послеродового периода выглядели так: угроза очень ранних преждевременных родов (8,3%), угроза преждевременных родов (0%), угроза поздних преждевременных родов (4,2%), компенсированная плацентарная недостаточность (8,3%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (4,2%), преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%), кандидозный послеродовой эндометрит (4,2%), расхождение швов в послеродовом периоде (8,3%).

Самой благоприятной в отношении гестационных, родовых и послеродовых осложнений была четвертая группа, где встретились лишь угроза поздних преждевременных родов (5%), преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%).

Таким образом, наибольший эффект от санации вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida albicans*, получен при использовании натамицина вагинально (по 1 суппозиторию в день) и перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение 6 дней при условии одновременной санации полового партнера. Достигнутый результат сохранялся на протяжении всей беременности. В то время как использование препарата локально в количестве 3 суппозитивов привело лишь к временному клинико-лабораторному выздоровлению с повторением кандидозной инфекции на протяжении настоящей гестации, причем с большей частотой в III триместре. Использование натамицина в течение 6 дней вагинально не дало полного излечения и привело к манифестации кандидоза у каждой десятой женщины в II триместре и у каждой пятой пациентки – в III триместре беременности. Сочетанное применение препарата в течение 3 дней оказалось немногим лучше локального продолжительного использования натамицина.

Анализ гестационных, родовых и послеродовых осложнений наибольшее количество патологии выявил у женщин первой группы. Процент патологии был ниже во второй группе. У пациенток третьей группы количество осложнений было незначительным. В четвертой группе патологии практически не было.

Полученные данные позволяют сделать вывод о наибольшей эффективности использования натамицина в режиме сочетанного применения препарата в течение 6 дней. Сочетанное применение данного препарата в течение 3 дней оказалось недостаточным для предотвращения повторной манифестации кандидозной инфекции и развития осложнений гестации, родов и послеродового периода. Не имело смысла трехдневное местное использование натамицина ни в отношении последующей манифестации вульвовагинального кандидоза, ни в отношении редукции гестационных, родовых и послеродовых осложнений. Неубедительно также выглядели и результаты исследования у женщин, принимавших препарат вагинально в течение 6 дней.



ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997. 40 с.
2. Mardh PA. The vaginal ecosystem. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1991 165(4), Pt. 2: 1163-1168.
3. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В. и соавт. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. *Имунопатология, аллергология, инфектология*, 2000, 2: 99-107.
4. Perry C, Whittinton R, McTavish D. Fluconazole. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in vaginal candidiasis. *Drugs*, 1995, 49(6): 994-1006.
5. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997. 40 с.
6. Тютюнник В.Л. Вагинальный кандидоз и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Гинекология*, 2001, 1(3): 89-91.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом, 2013 г.
8. Мальбахова Е.Т. и др. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. *Акушерство и гинекология*, 2009, 4: 1-4.
9. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. и др. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. *Вопр. гин., акуш. и перинатол.*, 2012, 11(3): 11-17.
10. Прилепская В.Н., Пикиза В.В. Применение имидазола в лечении вагинального кандидоза. *Клиническая фармакология и терапия*, 1994, 3: 85.

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 Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, 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

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

В статье представлен анализ отдельных клинических ситуаций у пациенток с наличием гиперпролактинемии различного генеза в аспекте обоснования выбора медикаментозной терапии с использованием каберголина в свете последних рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов. Авторами проведен анализ необходимости назначения и схемы лечения препарата каберголина с целью коррекции гиперпролактинемии при анатомических и функциональных нарушениях гипоталамо-гипофизарного комплекса. Отмечена хорошая переносимость препарата и комплаентность пациенток.

Ключевые слова:
гиперпролактинемия
микроаденома
макроаденома
каберголин

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушением секреции пролактина (ПРЛ). Как самостоятельный гормон ПРЛ был выделен из гипофиза в 1970 г., и это несколько изменило представления о регуляции репродуктивной функции [11]. Было показано, что избыточная секреция ПРЛ, которому ранее отводилась скромная роль в регуляции лактации, является причиной нарушения менструального цикла (МЦ) и репродуктивной функции более чем в 25–30% случаев. Гиперпролактинемия – одна из частых причин вторичной аменореи, составляющая, по сводным данным, 24–26% среди всех нарушений МЦ и бесплодия [4, 10].

Накопленные клинические и экспериментальные данные показали, что нарушение секреции ПРЛ и связанного с ним симптомокомплекса возникают как при первичном поражении пролактинсекретирующих структур, так и при других эндокринных и неэндокринных заболеваниях, а также при приеме некоторых фармакологических препаратов. Эти данные легли в основу современного представления о первичной гиперпролактинемии как самостоятельной нозологической единицы и ее вторичных формах, наблюдаемых при других заболеваниях [11, 12].

Клиническая картина у трети женщин характеризуется нарушением МЦ с менархе, что проявляется олигоменореей или аменореей. В 5% случаев наблюдается регулярный или неустойчивый МЦ. При этом гиперпролактинемия чаще бывает транзиторной. Примерно 70% пациенток нарушение МЦ с галактореей или без нее связывают с тяжелыми стрессовыми ситуациями, травмами, опе-

ративными вмешательствами, длительным приемом комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и нейролептиков [11, 12].

Галакторея (лакторея) – патологическая лактация в любой период, не связанный с беременностью, от единичных капель молозива до струйного выделения молока. Галакторея наблюдается у 67% женщин с гиперпролактинемией и не коррелирует с уровнем ПРЛ. Часто отделяемое из молочных желез бывает скудным и поэтому остается незамеченным. В таких случаях галакторея может быть выявлена у больной только при осмотре молочных желез, во время полового акта или по пятнам на бюстгалтере.

Бесплодие – чаще вторичное, встречается после родов или самопроизвольных выкидышей. Иногда транзиторная гиперпролактинемия встречается у женщин с регулярным МЦ. Нарушение овуляции, ведущее к бесплодию, может быть основной причиной обращения к врачу больной с гиперпролактинемией. Обычно бесплодие (отсутствие овуляций), связанное с гиперпролактинемией, хорошо поддается лечению.

Замечено, что больные гиперпролактинемией жалуются на частые головные боли. Головные боли чаще проявляются по типу мигрени и отмечаются как при повреждениях гипофиза, так и без них. Головокружение, транзиторное повышение артериального давления (АД) по типу нейроциркуляторной дистонии отмечают при активном опросе примерно у 50% женщин с гиперпролактинемией.

Поскольку пациентки фиксированы на основной жалобе – нарушении МЦ и бесплодии, врачам следует задавать наводящие вопросы с целью выявления сопутствующих характерных жалоб. К ним также относятся снижение либидо, нейропсихические реакции в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности. В механизмах возникновения фригидности, помимо психогенных и гипоталамических нарушений, ответственных за поведенческие реакции, определенную роль играет снижение синтеза андрогенов в тека-клетках яичников на фоне снижения уровня гонадотропинов.

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Анатомические причины:

- опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гранулема), гормонально-активные опухоли (пролактиномы, смешанные аденомы гипофиза, секретирующие ПРЛ и адренкортикотропный гормон);
- повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, черепно-мозговые травмы, воздействие радиации.

Функциональные причины:

- стрессы;
- нейроинфекции (менингит, энцефалит);
- различные эндокринные заболевания (гипотиреоз, болезнь Кушинга, синдром Нельсона, акромегалия).

Следовательно, важным этапом диагностики является исключение этой патологии, которое проводится совместно с другими специалистами. Так как для ранних сроков беременности характерны повышенное содержание ПРЛ и аменорея, ясно, что в таких случаях следует провести тест на наличие беременности – определение хорионического человеческого гонадотропина (β -субъединицы) в моче или плазме крови, особенно если гиперпролактинемия сочетается с увеличением размеров матки.

Более редкие причины:

- почечная недостаточность;
- эктопическая продукция ПРЛ при бронхогенной карциноме, гипернефроме;
- операции, травмы в области грудной клетки.

Ятрогенные причины (при приеме лекарственных препаратов):

- эстрогены, эстрогенсодержащие оральные контрацептивы;
- препараты, влияющие на секрецию и обмен дофамин: фенотиазины, галоперидол, метоклопрамид, домперидон, пимозид, сульпирид;
- препараты, истощающие запасы дофамина в центральной нервной системе: резерпин, α -метилдофа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды;
- стимуляторы серотонинергической системы: амфетамины, галлюциногены [11, 12].

Галакторея (лакторея) – патологическая лактация в любой период, не связанный с беременностью, от единичных капель молозива до струйного выделения молока. Галакторея наблюдается у 67% женщин с гиперпролактинемией и не коррелирует с уровнем ПРЛ

Получить у больного информацию о приеме лекарств обычно легко. Чаще больные, которые в настоящее время принимают какое-либо лекарство (например, по поводу артериальной гипертензии), сразу рассказывают об этом, в то же время лица, прошедшие курс лечения несколько недель назад (возможно, по назначению психиатра), могут забыть об этом или не пожелать обсуждать этот

вопрос. Выявить прием лекарств (например, героин) у лиц с привыканием еще труднее.

Если установлено, что больной принимает лекарственный препарат, повышающий уровень ПРЛ в плазме, следует тщательно взвесить все «за» и «против» лечения этим препаратом и в результате либо примириться с его гиперпролактинемическим действием, либо отменить. У больных, наблюдаемых психиатром, мы рекомендуем провести обследование на предмет наличия опухоли гипофиза, и если опухоль гипофиза не обнаружена, продолжать курс лечения.

Эстрогены и пероральные контрацептивы, в состав которых они входят, способны несколько повышать уровень ПРЛ, в связи с чем трудности представляет выбор метода контрацепции у женщин, прошедших терапию по поводу гиперпролактинемии и выполнивших генеративную функцию, поскольку наиболее популярные эстрогенсодержащие КОК, повышающие уровень ПРЛ, им противопоказаны. Кроме того, имеются данные, что на фоне внутриматочной спирали также наблюдается повышение ПРЛ, что связывают с постоянным раздражением рецепторов эндометрия. Исходя из указанного методом выбора контрацепции являются лапароскопическая стерилизация или оральные контрацептивы, содержащие чистые гестагены, а также пролонгированные – медроксипрогестерон, популярность которого невысока из-за побочных эффектов в виде ациклических кровянистых выделений и значительной прибавки в весе [10].

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Большое диагностическое значение имеет уровень ПРЛ в крови. При функциональной гиперпролактинемии он не превышает 2 000–3 000 МЕ/л, составляя у 95% женщин с неопухольевым генезом гиперпролактинемии в среднем 2 000 МЕ/л. При уровне ПРЛ 3 500–8 000 МЕ/л вероятность пролактиномы гипофиза составляет 70–85%. Необходимо помнить, что пролактиномы гипофиза с клиникой галактореи-аменореи составляют 40% всех опухолей гипофиза, причем в основном размер их менее 1 см в диаметре.

Важным аспектом при постановке диагноза является проведение дифференциальной диагностики между микро- и макроаденомой гипофиза.

Наиболее информативный метод диагностики микроаденом гипофиза – компьютерная томография, особенно с введением контраста. К более совершенным методам диагностики микроаденом гипофиза относятся магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием [6, 12].

Макроаденомы гипофиза и другие объемные образования области турецкого седла обычно требуют хирургического лечения. При макроаденомах гипофиза предпочтение отдают нейрохирургическому вмешательству. В последние годы усовершенствование щадящих методов хирургического вмешательства – трансфеноидальный доступ – позволило производить селективное удаление аденомы без нарушения в дальнейшем секреции других

тропных гормонов гипофиза. Учитывая частые рецидивы опухоли, в послеоперационном периоде рекомендуется длительное назначение лекарственных препаратов. Напротив, микроаденомы гипофиза обычно лечат консервативно, без хирургических вмешательств и облучения [3, 10, 11].

Прогноз при современных методах диагностики и лечения гиперпролактинемии благоприятный как для здоровья, так и для выполнения генеративной функции [13]. Необходимо диспансерное наблюдение, особенно при пролактиномах гипофиза, для профилактики рецидива заболевания. С этой целью рекомендуют раз в год проводить компьютерную томографию, осмотр окулиста, два раза в год определять уровень ПРЛ в крови.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

С 1970-х гг. в клинической практике широко используются агонисты дофамина, совершенствование препаратов которых до настоящего времени актуально в связи с плохой переносимостью их пациентками (тошнота, снижение уровня АД, слабость). Среди препаратов наиболее популярен бромкриптин. Из побочных эффектов терапии бромкриптином отмечаются слабость, головокружения, обмороки, запоры, заложенность носа, тошнота [1, 2, 5, 6].

К препаратам последнего поколения с минимальными побочными эффектами относятся хинаголид, который применяется ежедневно, и каберголин пролонгированного действия (доза 1 мг/нед.), который стимулирует дофаминовые рецепторы клеток гипофиза и обладает выраженными пролактинснижающими свойствами. При этом каберголин характеризуется строго избирательным действием и не оказывает влияния на секрецию других тропных гормонов. Снижение уровня ПРЛ в плазме крови отмечается через 3 ч после приема средства и сохраняется в течение 7–28 дней, нормализация концентрации ПРЛ происходит примерно за 2–4 нед. лечения.

Благодаря своему действию в организме женщин с гиперпролактинемией каберголин восстанавливает и нормализует пульсирующую секрецию половых гормонов, устраняет ановуляцию, снижает выраженность гипострогенных (задержка жидкости, увеличение массы тела, остеопороз) и гиперандрогенных (усиленный рост волос на теле, угревая сыпь и т. п.) симптомов, восстанавливает МЦ и повышает фертильность. После приема каберголина происходит уменьшение размеров аденомы гипофиза, снижается выраженность сопутствующих нарушений (таких как изменение полей зрения, головные боли) и других неврологических расстройств. Дозировка, в которой назначается препарат, во многом зависит от степени тяжести и характера заболевания.

Побочные эффекты каберголина: головокружения, головные боли, бессонница, сонливость, слабость, депрессия, обмороки и другое у 15% пациентов, принимающих каберголин. Как правило, они возникают в первые 14 дней лечения и проходят при продолжении лечения или спустя несколько дней после отмены лекарственного

средства. Тяжесть побочных явлений нарастает с увеличением дозы [7, 8].

Схема назначения каберголина:

- Для лечения гиперпролактинемии: начальная доза составляет 0,5 мг (или 1 таблетка) в неделю в 1 или 2 приема. Затем при необходимости проводится повышение недельной дозы на 1 таблетку до достижения необходимого терапевтического эффекта (максимум – 4,5 мг/нед.), при этом недельную дозу рекомендуется делить на несколько приемов.

- Для предотвращения послеродовой лактации: 2 таблетки по 0,5 мг однократно в первый день после родов.

- При завершении грудного вскармливания: по 0,5 таблетки 2 р/сут через каждые 12 ч в течение 2-х дней (всего 1 мг).

Для того чтобы снизить выраженность побочных эффектов (они возникают, как правило, в первые 2 нед. после начала лечения), врачи рекомендуют принимать таблетки каберголина внутрь во время еды [1, 9].

Для иллюстрации эффективности каберголина приведем несколько клинических случаев пациенток, которые наблюдались в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИАГ.

Клинический случай 1

Пациентка К., 57 лет. Впервые обратилась в отделение гинекологической эндокринологии с жалобами на отсутствие самостоятельных менструаций в течение последних 6 мес., периодически возникающие головные боли, редкие, слабые приливы до 3 р/сут.

Из анамнеза: менархе в 12 лет, МЦ был регулярный до 20 лет. Длительность менструации 4–6 дней, умеренные, безболезненные. С 20 лет – олигоменорея (задержки менструаций до 3-х мес.).

Контрацепцию не использовала. В 27 лет спонтанно наступила беременность, которая закончилась срочными самопроизвольными родами (родилась девочка массой 3000 г, ростом – 50 см).

Операции: в 2000 г лапаротомия + холецистэктомия.

Соматический анамнез: фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) с преобладанием железистого компонента по данным маммографии от 2015 г., начальная катаракта обоих глаз, гиперметропия слабой степени. Язвенная болезнь желудка.

Анамнез основного заболевания: с 20-летнего возраста отмечает нарушение МЦ по типу задержек до 2–3 мес., к врачам не обращалась. В 2012 г. по поводу головных болей, нарушений МЦ, болей в позвоночнике обследовалась у специалистов (гинеколог, эндокринолог). В 2012 г. выявлено повышение уровня ПРЛ до 18,789 МЕ/л (за счет биологически активного) в плазме крови. Проведена МРТ головного мозга от 2012 г.: в проекции гипофиза определяется объемное образование (17 x 16 x 14 мм), охватывает левую внутреннюю сонную артерию (ВСА), хиасма без признаков компрессии. Заключение: макроаденома гипофиза.

Консультирована нейрохирургом – оперативное лечение не показано, рекомендована медикаментозная терапия.

В течение года получала бромокриптин по 1 таблетке (2,5 мг) 2 р/сут, на фоне которого отмечала выраженные побочные эффекты: головокружения, слабость, сухость во рту, тошноту, в связи с чем самостоятельно отменила препарат и в течение последующего года к врачам не обращалась.

Через год после отмены бромокриптина (в 2014 г.) в связи с возобновлением жалоб (сильные головные боли, нарушение МЦ по типу олигоменореи) вновь обратилась к эндокринологу по месту жительства.

При гормональном исследовании выявлено: повышение уровня ПРЛ до 15,082 МЕ/л (мономерный ПРЛ составлял 60% от общего – 9,049,2 МЕ/л) и незначительное повышение уровней гонадотропинов фолликулоформирующего гормона (ФСГ) до 12,64 МЕ/л и лютеинизирующего гормона (ЛГ) до 9,60 МЕ/л

Проведено контрольное МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием от 2014 г.: гипофиз расположен интраселлярно, верхний контур его вогнут, размеры гипофиза 12 x 14 x 3 мм. В левых отделах турецкого седла определяется объемное образование размерами: сагиттально 11,5 мм, фронтально 8,5 мм, вертикально до 13 мм, неоднородно повышенного МР-сигнала как до, так и после внутривенного контрастирования. Образование распространяется параселлярно влево и каудально вдоль стенки кавернозного синуса, муфтообразно охватывает сифон левой ВСА. Воронка смещена влево, хиасма не изменена. В веществе мозга объемных образований не определяется, дислокации срединных структур нет. Дифференциация на белое и серое вещество мозга сохранена. Боковые желудочки не расширены, симметричны. Заключение: МР-картина кистозной аденомы гипофиза с инфра-, параселлярным (влево) распространением. По сравнению с 2012 г. без динамики.

Пациентка консультирована эндокринологом по месту жительства – назначен каберголин 0,25 мг по 0,5 таблетки 2 р/нед., который принимала в течение 6 мес. На фоне терапии головные боли купировались, но нарушения МЦ по типу олигоменореи сохранялись (менструации скудные 1 раз в 3 мес.).

В ГБУЗ МО МОНИИАГ впервые обратилась в 2015 г. При исследовании гормонов крови на фоне приема каберголина по 0,25 мг x 2 р/нед. выявлено значительное повышение уровня ПРЛ до 8,732 МЕ/л (64–595 МЕ/л), мономерный ПРЛ составил 40% от общего – 3,615 МЕ/л (79–347 МЕ/л). Также выявлено значительное повышение уровней гонадотропинов: ФСГ до 31,09 МЕ/мл (2,8–9,2 МЕ/л), ЛГ до 20,88 МЕ/л (1,0–7,0 МЕ/л) и снижение уровня эстрадиола до 52 пмоль/л (100–550 пмоль/л), что соответствовало менопаузальным значениям; показатели уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4) св. в пределах нормы: 3,01 МЕ/мл и 13,0 пмоль/л соответственно.

Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза свидетельствовали о снижении овариального резерва: матка 65 x 46 x 57 мм, миометрий диффузно неоднородной структуры. Толщина «М-Эхо» – 0,16 см, правый яичник размерами 20 x 15 x 17 мм, гомогенной структуры, без фолликулярного аппарата и левый

яичник – 24 x 12 x 15 мм, также гомогенной структуры, без фолликулярного аппарата.

Поставлен диагноз: Перименопауза. Аденомиоз. Менопаузальный синдром легкой степени. Макроаденома гипофиза (пролактинома). Гиперпролактинемия (субкомпенсация на фоне медикаментозной терапии). ФКМ. Начальная катаракта обоих глаз. Гиперметропия слабой степени. Язвенная болезнь желудка, ремиссия.

Гинекологом-эндокринологом назначена терапия: каберголин 0,5 мг по 1 таблетке 2 р/нед и гомеопатические препараты и аминокислота β-аланин (таблетированные формы) для купирования менопаузального синдрома (приливов жара). На фоне проводимой терапии вазомоторные расстройства менопаузального синдрома купированы, отмечена хорошая переносимость терапии, в связи с чем она продолжена. Контроль значения ПРЛ на фоне приема каберголина по 0,5 мг 2 р/нед., через 3 мес. от начала терапии составил 10,6 нг/мл (4,5–33 нг/мл), что в МЕ/л – 222,6 МЕ/л (80–520) – нормальные значения. Контроль исследования ПРЛ и визит пациентки намечен через 6 мес.

К препаратам последнего поколения с минимальными побочными эффектами относятся хинаголид, который применяется ежедневно, и каберголин пролонгированного действия (доза 1 мг/нед.), который стимулирует дофаминовые рецепторы клеток гипофиза и обладает выраженными пролактинснижающими свойствами

Клинический случай 2

Пациентка Х., 25 лет. Впервые обратилась в отделение гинекологической эндокринологии в 2012 г. с жалобами на отсутствие беременности в течение 2 лет регулярной половой жизни без предохранения, нерегулярные менструации по типу олигоменореи (максимальные задержки до 2 мес.) в течение последних 3 лет.

Из анамнеза: менархе в 14 лет, цикл регулярный через 26–28 дней, длительность менструаций 4–6 дней, умеренные, безболезненные.

Анамнез основного заболевания: с 22 лет после перенесенного острого стресса появились кратковременные судорожные приступы с потерей сознания дважды в месяц, в связи с чем обратилась к неврологу-эпилептологу по месту жительства. При обследовании диагностирована идиопатическая эпилепсия, назначен противосудорожный препарат карбамазепин (производное дибензазепина) по 1,400 мг/сут. На фоне антиконвульсантной терапии судорожных приступов пациентка больше не отмечала. Через 6 мес. от начала терапии карбамазепином отметила нарушение МЦ (по типу олигоменореи – задержки менструации от 14 дней до 2 мес.) и выделения из молочных желез в виде молозива (галакторея). По поводу нарушения цикла и наличия галактореи к гинекологу в течение 2 лет не обращалась.

Начало половой жизни с 23 лет, контрацепцию не использовала, беременность в течение 2 лет не наступила.

ла, в связи с чем обратилась к гинекологу по месту жительства. При обследовании по месту жительства: по данным УЗИ молочных желез от 2012 г.: в правой молочной железе кистозные образования 4 x 3 мм и 3 x 2 мм (в верхних квадрантах). Из правой молочной железы при надавливании – капли «молозива».

При гормональном исследовании на 6 день МЦ в 2012 г. выявлено значительное повышение уровня ПРЛ до 1,528 МЕ/л (норма для 1 азы МЦ – 74-472 МЕ/л), мономерный ПРЛ был также повышен до 853 (норма 79-347), остальные показатели гормонов крови были в норме и соответствовали репродуктивному возрасту (ЛГ – 3,57 МЕ/л, ФСГ – 3,60 МЕ/л, эстрадиол – 262 пмоль/л, тестостерон – 3,8 нмоль/л, кортизол – 417 нмоль/л, дегидроэпиандростерон-сульфат – 5,1 нмоль/л, 17-ОП – 5,9 нмоль/л).

По результатам УЗИ щитовидной железы от 2012 г. выявлен коллоидный зоб (в правой доле единичные фолликулы диаметром 4–5 мм с гиперэхогенным пристеночным компонентом). Пациентка направлена к общему эндокринологу (по месту жительства), назначено гормональное исследование. Показатели гормонов щитовидной железы от 2012 г. были в пределах нормальных значений (ТТГ - 2,01 МЕ/мл и Т4 св. – 15,2 пмоль/л) – эутиреоз. По рекомендации врача проведено МРТ головного мозга с контрастированием, заключение от 2012 г. – очаговой симптоматики и патологии гипофиза не выявлено.

Выставлен диагноз: Гиперпролактинемия ятрогенная, на фоне противосудорожной терапии карбамазепином. Галакторея. Олигоменорея. Первичное бесплодие. Коллоидный эутиреоидный зоб. Идиопатическая эпилепсия (медикаментозная ремиссия).

После приема каберголина происходит уменьшение размеров аденомы гипофиза, снижается выраженность сопутствующих нарушений (таких как изменение полей зрения, головные боли) и других неврологических расстройств

Назначен препарат – производное алкалоида спорыньи (бромкриптин) по 2,5 мг (1 таблетка) на ночь. Рекомендуемую терапию пациентка принимала в течение 7 дней, на фоне которой отмечала выраженные побочные эффекты: головокружения, тошнота и неоднократно в течение дня рвота, в связи с чем самостоятельно отменила препарат.

После плановой консультации невролога-эпилептолога, в связи с наличием гиперпролактинемии и нарушений МЦ у пациентки, которая планирует беременность, было решено заменить противосудорожный препарат, отменен карбамазепин и назначен леветирацетам дигидрохлорид по 500 мг 2 р/сут, на фоне приема которого МЦ стал регулярным, но коротким через 21 день, длительность менструаций была по 2–3 дня, скудные.

По месту жительства при контрольном гормональном исследовании выявлено повышенное значение ПРЛ до 989 МЕ/л (норма 74-472 МЕ/л) – фракции ПРЛ не исследованы, и нормальные показатели гонадотропинов (ЛГ – 4,2 МЕ/л и ФСГ – 5,6 МЕ/л). Врачом гинекологом по месту жительства была назначена гомеопатическая терапия (экстракт плодов прутняка обыкновенного) по 40 капель 1 р/сут, который пациентка принимала в течение 1 мес., при контрольном гормональном исследовании через 1 мес. от начала терапии, на 6 день МЦ, отмечено незначительное снижение уровня ПРЛ до 843,8 МЕ/л, при этом значения фракции мономерного ПРЛ были повышены до 696 МЕ/л (79-347).

Пациентка была направлена в отделение гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ.

При обращении: по данным УЗИ органов малого таза от 2012 г. на 4 день МЦ: Матка нормальных размеров 47 x 38 x 42 мм, не деформирована, миометрий гомогенный, эндометрий («М-Эхо») 2,5 мм, полость не деформирована, нормальные размеры яичников: правый – 29 x 26 x 19 мм; левый – 28 x 30 x 21 мм, оба мелкофолликулярной структуры, диаметр фолликулов до 9 мм. Объемных образований в малом тазу не обнаружено.

Врачом гинекологом эндокринологом ГБУЗ МО МОНИИАГ назначен каберголин по 0,25 мг (0,5 таблетки) 2 р/нед.

На фоне терапии нормализовался МЦ, длительность его составила 29 дней, по 5–6 дней, умеренные.

При контрольном гормональном исследовании через 1 мес. от начала терапии на 6-й день МЦ, показатели ПРЛ составили 327 МЕ/л (80–520 норма для 1 азы МЦ), галактореи не выявлено. Результаты УЗИ органов малого таза соответствовали 2-ой фазе цикла, патологических изменений не выявлено.

Поставлен диагноз: Функциональная гиперпролактинемия (медикаментозная компенсация). Диффузная ФКМ. Коллоидный зоб 1-й степени. Идиопатическая эпилепсия (медикаментозная ремиссия).

Через 3 мес. терапии, на фоне приема каберголина наступила спонтанная беременность – двойней (дихориальная, диамниотическая). При положительном тесте на беременность препарат был отменен, продолжала прием леветирацетама дигидрохлорида по 500 мг 2 р/сут. Беременность протекала без особенностей, в течение всей беременности приступов эпилепсии не было.

На сроке 38 нед. беременности произошли срочные оперативные роды путем кесарева сечения по совокупности показаний: тазовое предлежание первого плода и наличие эпилепсии у беременной. Родились мальчики весом 3050 и 2960 г, ростом – 51 и 50 см соответственно, с оценкой по шкале Апгар – 8–9 и 8–8 баллов соответственно.

У пациентки была активная лактация, в течение 2 нед. после родов периодически формировались лактостазы, режим кормления «по требованию». Через 10 дней после родов в связи с отсутствием нормального ночного отдыха у родильницы возобновились приступы эпилепсии (в ночное время) каждые 2 дня на фоне прежней антиконвульсантной терапии леветирацетамом дигидрохлорида по 500 мг x 2 р/сут, в связи с чем обратилась к неврологу-эпилептологу. Препарат был отменен и назначен комбинированный препарат вальпроевой кислоты и ее производного

натрия вальпроата по 500 мг 2 р/сут и рекомендовано подавление лактации, т. к. при приеме этого антиконвульсанта не рекомендовано грудное вскармливание.

При контрольном гормональном обследовании на фоне приема препарата вальпроевой кислоты через 3 нед. после родов при активной лактации показатели ПРЛ составили 2,345 МЕ/л и мономерный ПРЛ – 1,353 МЕ/л. С целью подавления активной лактации назначен каберголин по 0,5 таблетки (0,25 мг) 2 р/сут через каждые 12 ч в течение 2 дней, и затем по 0,5 таблетки 2 р/нед в течение 2 мес. Через 2 мес. после родов и 1 мес. от начала терапии каберголином восстановился нормальный МЦ, значения

ПРЛ на 3 день МЦ составили 489,8 МЕ/л, однако сохранилась незначительная галакторея. Терапия каберголином продолжалась до полного купирования галактореи.

В настоящее время дети 2,5 лет растут и развиваются нормально, пациентка продолжает антиконвульсантную терапию препаратом вальпроевой кислоты, на фоне которой за 2,5 истекших года не было ни одного судорожного приступа, данных за рецидив гиперпролактинемии не выявлено, уровень ПРЛ на 4 день МЦ (от 2015 г.) в пределах нормативных значений – 255,95 МЕ/л, МЦ регулярный через 28–30 дней, длительность менструаций по 5–6 дней, умеренные, безболезненные.



ЛИТЕРАТУРА

1. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonist. *Pituitary*, 2011, 14: 222-230.
2. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.*, 2009, 160: 747-52.
3. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2011, 96: 1633-1641.
4. Grattan D.R., Kokay I.C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol.*, 2008, 20: 752-763.
5. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70: 104-8.
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2011, 96(2): 273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
7. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008, 93: 4721-7.
8. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol.*, 2008, 159: 11-4.
9. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanton MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*, 1994, 331: 904-9.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Эндокринология. Национальное руководство. Москва. «ГЭОТАР – Медиа», 2015. С. 589-594.
11. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. И.И. Дедова. М. 2011: 113-118.
12. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. *Акуш и гинекол*, 2012, 1: 2-7.
13. Ларина А.А., Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия и беременность. *Проблемы репродукции*, 2013, 3: 13-17.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

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

www.remedium.ru

И.А. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН¹, к.б.н., М.В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН¹, к.б.н., Е.В. ШИПИЦЫНА², д.б.н., Т.А. ХУСНУТДИНОВА², М.И. ОТВАГИНА¹, А.М. САВИЧЕВА², д.м.н., профессор, Р.С. КОЗЛОВ¹, д.м.н., профессор, Ю.В. ВИННИКОВА³, О.Ю. КУЦЕВАЛОВА⁴, к.б.н., И.В. БОРИСОВ⁵, к.б.н.

¹ Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

² «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

³ ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», Барнаул

⁴ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России

⁵ Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА МУТАЦИОННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ФТОРХИНОЛОНАМ У *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

РОССИЙСКИЕ ДАННЫЕ

До настоящего времени мутационная устойчивость *C. trachomatis* к фторхинолонам (ФХ), которые используются, наряду с макролидами и тетрациклинами, для лечения хламидийных инфекций, не была описана в клинической практике. Возможность селекции мутаций резистентности к ФХ (преимущественно в участке QRDR *gyrA*) была продемонстрирована исключительно в экспериментах *in vitro*. В статье описан впервые выявленный клинический случай наличия типичной мутации устойчивости к ФХ в QRDR *gyrA* *C. trachomatis*. Проведенное исследование тем не менее показывает, что классические механизмы резистентности к ФХ встречаются крайне редко в популяции клинических штаммов *C. trachomatis*.

Ключевые слова:

Chlamydia trachomatis

фторхинолоны

топоизомеразы

QRDR, *GyrA*, мутации

ВВЕДЕНИЕ

Облигатный внутриклеточный микроорганизм *Chlamydia trachomatis* в настоящее время рассматривается как самый распространенный бактериальный возбудитель заболеваний, передающихся половым путем.

Внутриклеточный цикл развития хламидий предполагает использование для терапии антибиотиков, способных накапливаться в клетках и препятствовать размножению возбудителя. Данными свойствами обладают тетрациклины, макролиды, азалиды и фторхинолоны (ФХ).

Макролиды (азитромицин) и тетрациклины (доксциклин) являются антибиотиками выбора при лечении заболеваний, вызванных *C. trachomatis*. Известно, что фторхинолоны также демонстрируют высокую антихламидийную активность *in vitro* и рассматриваются как альтернативные препараты для терапии хламидийной инфекции преимущественно в сочетании с гонококковой. ФХ являются одними из наиболее широко используемых в России антимикробных препаратов (40% от общего количества

антимикробных препаратов), особенно в урологической практике. Таким образом, широкое применение ФХ создает условия селективного давления на патогенные микроорганизмы и может способствовать отбору штаммов с приобретенной устойчивостью.

До настоящего времени проблема развития антибиотикорезистентности у хламидий изучена недостаточно хорошо, исключая случаи описательного характера и публикации, указывающие на возможное отсутствие эффекта терапии у пациентов с хламидийной инфекцией [1]. В отдельных работах эффект множественной резистентности выделенных штаммов связывают с фенотипической (гетеротипической) резистентностью, но не с генетической (мутационной) устойчивостью, поскольку молекулярные мишени для разных групп антимикробных препаратов различны. До настоящего времени, однако, случаи выделения клинических изолятов *C. trachomatis*, проявляющих стабильный фенотип резистентности вследствие наличия известных генетических механизмов, не были описаны.

Вместе с тем была продемонстрирована возможность *in vitro* селекции мутаций устойчивости к моксифлоксацину и ципрофлоксацину у штаммов *C. trachomatis* LGV2 при их последовательном культивировании на среде с возрастающей концентрацией антибиотика [2].

В России изучению проблемы антибиотикорезистентности *C. trachomatis* посвящен ряд работ, включая исследование *in vitro* чувствительности к ФХ клинических изо-

лятов, выделенных у пациентов с предполагаемой неэффективностью антибактериальной терапии, с использованием культурального метода [3–6]. В этих работах также предпринята попытка анализа молекулярно-генетических механизмов устойчивости изолятов со сниженной чувствительностью к ФХ путем прямого секвенирования генов-мишеней ФХ (*gyrA* и *parC*). Однако в ходе данного анализа были выявлены лишь мутации, приводящие к аминокислотным заменам вне участков связывания ФХ (quinolone resistance determining regions, QRDRs), что позволяет сделать вывод о возможном наличии у хламидий альтернативных механизмов устойчивости к данным антибиотикам [3,4,7].

До настоящего времени проблема развития антибиотикорезистентности у хламидий изучена недостаточно хорошо, исключая случаи описательного характера и публикации, указывающие на возможное отсутствие эффекта терапии у пациентов с хламидийной инфекцией

Выделение *C. trachomatis* в культуре клеток является трудоемким и длительным процессом, а изучение антибиотикочувствительности осложняется отсутствием стандартизированной методики и критериев интерпретации данных, а также понимания взаимосвязи между результатами, полученными *in vitro*, и клиническим исходом терапии [8–10]. Многочисленные исследования показывают, что данные оценки уровня устойчивости к антихламидийным препаратам, полученные при использовании различных вариантов методов культивирования, могут существенно отличаться [11].

В последние годы интенсивно разрабатываются молекулярные методы для выявления генетических детерминант резистентности у микроорганизмов. Мутации в генах, приводящие к модификации мишени связывания с антибиотиком, описаны для различных групп препаратов. Основой формирования резистентности к ФХ у грамотрицательных бактерий являются аминокислотные замены в QRDR участках каталитических субъединиц ДНК-гиразы (*GyrA*, участок между аминокислотными остатками 67 и 106, обычно в позициях 83 и 87) и топоизомеразы IV (*ParC*, позиции 80 и 84), приводящие к снижению их аффинности к хинолонам. Для определения мутаций устойчивости к фторхинолонам в QRDR генов-мишеней (*gyrA* и *parC*) *C. trachomatis* нами была использована методика на основе ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), описанная ранее [17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические образцы. В исследование было включено 1 863 клинических образца (соскобы из цервикального канала женщин и уретры мужчин), полученных в 2009–2015 гг., от пациентов с инфекциями урогенитального тракта различной локализации. Материал был полу-

чен из локальных лабораторий, где осуществлялся предварительный скрининг образцов на наличие ДНК *C. trachomatis* с использованием доступных на российском рынке коммерческих тест-систем на основе технологии ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Выделение ДНК проводили принятыми в каждой лаборатории наборами реагентов. Очищенную ДНК хранили при -70 °С до момента анализа.

ПЦР в режиме реального времени для анализа мутаций в QRDR *gyrA* и *parC*. Наличие мутаций в QRDR генов *gyrA* и *parC* определяли с помощью метода ПЦР-РВ с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером [12]. Дизайн флуоресцентно-меченых зондов (табл. 1) обеспечивал возможность выявления последовательностей ДНК *C. trachomatis* «дикого типа» и любых мутаций в участках, соответствующих кодомам 81–87 *gyrA* и 80–85 *parC* (нумерация *Escherichia coli*), путем анализа кривых плавления зондов непосредственно после проведения амплификации. Амплификацию и анализ кривых плавления зондов проводили по методике, описанной ранее [17].

В качестве контрольной ДНК использовали препарат, выделенный из *C. trachomatis* (серовар L2) с последовательностями QRDR *gyrA* и *parC* «дикого типа».

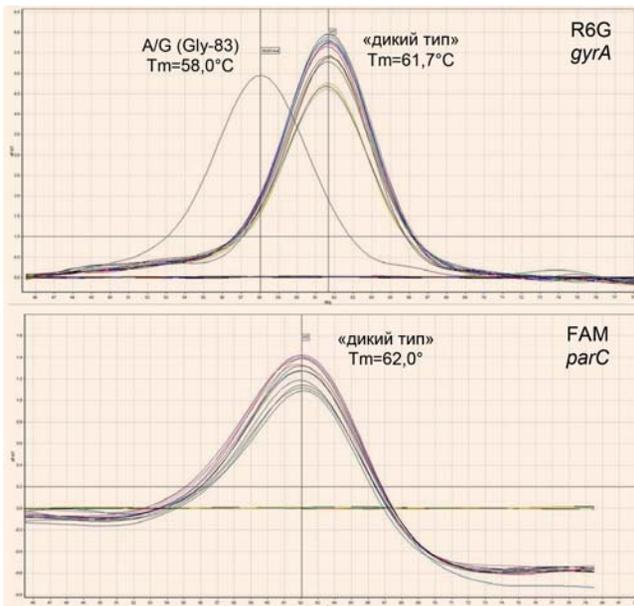
Секвенирование QRDR *gyrA* *C. trachomatis*. При выявлении с помощью ПЦР-РВ отличной от контрольного образца температуры плавления зонда, свидетельствующей о наличии мутаций в области кодонов 81–87 *gyrA*, внутренний фрагмент *gyrA* длиной 336 п.н., включающий всю область QRDR, исследовали путем дополнительной амплификации и секвенирования с внешними праймерами (табл. 1). Секвенирование проводили с помощью наборов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора ABI Prism® 310 (Applied Biosystems, США).

Таблица 1. Олигонуклеотидные праймеры и зонды для выявления и характеристики мутаций в QRDR генов *gyrA* и *parC*

Праймер/зонд	Последовательность, 3'-5''	Концентрация, мкМ
ПЦР-РВ		
CTR_gyrA_Rpm	ATCCTGTGCAGCCTTACTAAAGT	0,2
CTR_gyrA_Fpm	ATACTCCGGAGATTA(T-BHQ1)CACCC	0,8
CTR_gyrA_Pb	AAAGTAGGATAAATGACACTTCTCC-R6G	0,2
CTR_parC_Rpm	TTTATTTGCCAAACGACAAGA	0,2
CTR_parC_Fpm	GCTGCACCTGCATGG(T-BHQ1)GAT	0,8
CTR_parC_Pb	AGCTTCCACGATAGGCGC-FAM	0,2
ПЦР и секвенирование		
CTR_gyrA_SeqF	ATTAAAACCTTCTCAGCGACG	0,2
CTR_gyrA_SeqR	GTTTCATCGTAGTTAGGGACCA	0,2

* FAM – карбоксифлуоресцеин, R6G – 6-карбоксиродамин, BHQ1 – темновой гаситель флуоресценции 1 (black hole quencher 1).

Рисунок 1. Пример анализа QRDR *gyrA* и *parC* *C. trachomatis* с помощью анализа кривых плавления зондов после проведения ПЦР-ПВ



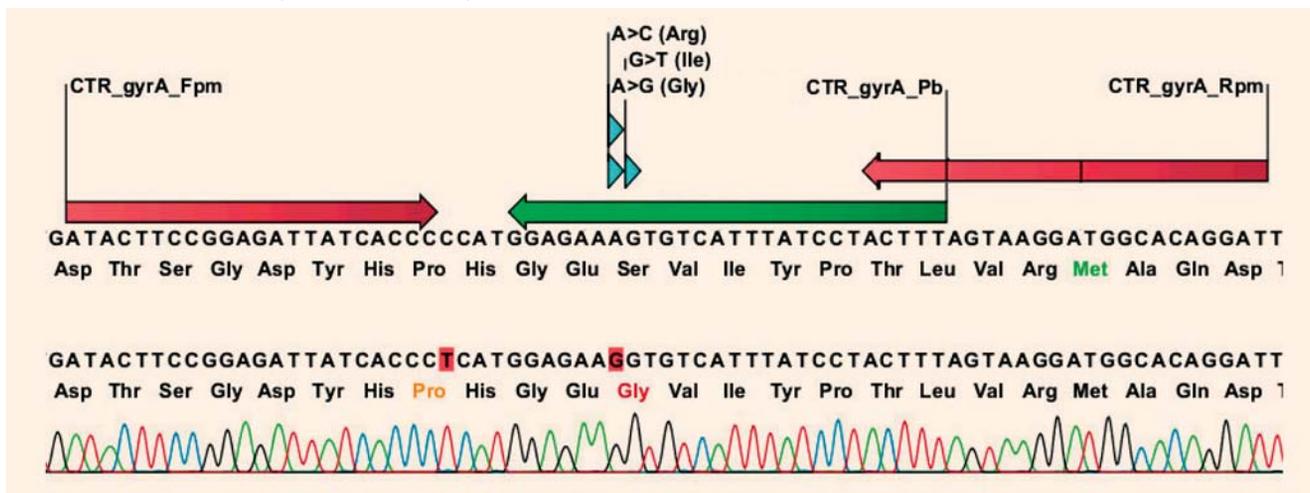
цы, несущие мутации в области связывания зонда, характеризуются сниженной аффинностью и, соответственно, меньшей температурой плавления (T_m) зонда.

Скрининг клинических образцов на наличие мутаций в QRDR *gyrA* и *parC*. В исследование было включено 1 863 клинических образца, положительный на наличие ДНК *C. trachomatis* по результатам первичного скрининга, и 200 отрицательных образцов (контроль специфичности). Все образцы были проанализированы на наличие мутаций в QRDR *gyrA* и *parC* с использованием описанной выше технологии. Пример анализа мутаций в QRDR *gyrA* и *parC* *C. trachomatis* с помощью ПЦР-ПВ и анализа кривых плавления зондов представлен на рисунке 1. Специфические последовательности *gyrA* и *parC* *C. trachomatis* были выявлены, соответственно, в 1 841 и 1 839 положительных образцах (относительная чувствительность 99,8 и 98,7%), но ни в одном из отрицательных образцов (специфичность 100%). При этом следует отметить высокую чувствительность выявления хромосомных локусов *gyrA* и *parC*, несмотря на их менее высокую копию по сравнению с криптой плазмидой *C. trachomatis*, которая является мишенью коммерческих диагностических систем [13]. Скрининг не выявил значимых мутаций в QRDR *parC* ни в одном образце. Все образцы имели профиль плавления зонда CTR_ *parC*_Pb, идентичный «дикому типу». Факт отсутствия мутаций в *parC* клинических штаммов *C. trachomatis* является в достаточной степени ожидаемым, поскольку топоизомераза IV является вторичной мишенью ФХ у всех грамотрицательных бактерий, и мутации в области QRDR *parC* встречаются реже по сравнению с QRDR *gyrA* у различных видов данной группы [14]. В то же время у этой группы микроорганизмов наибольшее сродство ФХ проявляют к ДНК-гиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия. ФХ, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПЦР-ПВ для детекции мутаций в QRDR *gyrA* и *parC* *C. trachomatis*. Используемая в данном исследовании технология ПЦР-ПВ обеспечивает возможность выявления различных (как известных, так и неизвестных) мутаций в области связывания олигонуклеотидных зондов и основана на эффекте переноса энергии флюоресценции между зондом и одним из праймеров [12]. В соответствии с описанным ранее дизайном, мутации в участках QRDR *gyrA* и *parC* могут быть выявлены с помощью постаmplификационного анализа кривых плавления зондов: образ-

Рисунок 2. Фрагмент нуклеотидной последовательности QRDR *gyrA* *C. trachomatis* «дикого типа» (сверху) и соответствующей мутантной последовательности (внизу) с указанием позиций нуклеотидных замен, а также участков связывания праймеров и зонда (цветные стрелки)



с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

ФХ, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обеим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных

Во всех, за исключением одного образца, были также обнаружены последовательности QRDR *gyrA* «дикого типа» в соответствии с профилем плавления зонда CTR_{gyrA}_Pb. Единственный образец продемонстрировал характерное снижение температуры плавления зонда (DTm = 3,7 °C), свидетельствующее о наличии мутации в QRDR *gyrA* (рис. 1).

Последующий анализ с использованием секвенирования подтвердил наличие однонуклеотидной транзиции A/G в области связывания зонда, которая соответствует аминокислотной замене Ser-83/Gly в QRDR *GyrA* (рис. 2). Известно, что данная мутация приводит к нарушению связывания ФХ с ДНК-гиразой и тем самым к формированию устойчивости к препаратам данной группы у различных видов грамотрицательных бактерий. В частности, замены аминокислотного остатка в позиции

83 *GyrA*, включая Gly-83, широко распространены у ФХ-резистентных штаммов энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., и др.). Во многих исследованиях показана четкая корреляция между наличием замен в позициях 83 и 87 *GyrA* и повышенным уровнем устойчивости к ФХ [15, 16]. Более того, в исследовании Dessus-Babus et al. культивирование штаммов *C. trachomatis* *in vitro* в присутствии субингибирующих концентраций офлоксацина и ципрофлоксацина приводило к селекции мутантов с аминокислотными заменами именно в позиции 83 *GyrA*, которые обуславливали повышение минимальных подавляющих концентраций ФХ в 256 и более раз [14]. Таким образом, роль замены Ser-83/Gly в QRDR *GyrA* в формировании устойчивости *C. trachomatis* к ФХ является однозначно установленной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного молекулярно-генетического скрининга большой коллекции урогенитальных образцов, содержащих ДНК *C. trachomatis*, нами был выявлен единственный случай наличия типичной мутации в QRDR *gyrA*, связанной со снижением чувствительности к ФХ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности формирования «классических» механизмов устойчивости к ФХ у *C. trachomatis*, встречающихся у других видов грамотрицательных бактерий. Вместе с тем следует отметить крайне низкую (0,05%) частоту встречаемости подобного механизма устойчивости в исследованной популяции штаммов *C. trachomatis* – возбудителей инфекций урогенитального тракта.



ЛИТЕРАТУРА

- Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis*, 2000, 181: 1421-1427.
- Morrissey I, Salman H, Bakker S, Farrell D, Bebear CM, Ridgway G. Serial passage of *Chlamydia* spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49: 757-761.
- Лазарев В.Н., Говорун В.М., Савичева А.М. Анализ точечных мутаций в генах *ugeD*, *gyrA* и *parC* клинических изолятов *Chlamydia trachomatis*, устойчивых к фторхинолонам. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, 2004, (3): 3-7.
- Мисюрин О.Ю. Дисс.канд. биол. наук. Молекулярно-генетические особенности клинических изолятов *Chlamydia trachomatis*, *in vitro* устойчивых к фторхинолонам или макролидам. М., 2002. 73.
- Шипицина Е.В., Савичева А.М., Хуснутдинова Т.А. Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам *in vitro*: методологические аспекты и клиническое значение. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2004, 6(1): 54-64.
- Shkarupeta MM, Lazarev VN, Akopian TA, et al. Analysis of antibiotic resistance markers in *Chlamydia trachomatis* clinical isolates obtained after ineffective antibiotic therapy. *Bull Exp Biol Med*, 2007, 143: 713-7.
- Николаева О.Ю. Дисс.канд. биол. наук. Резистентность к терапии урогенитального хламидиоза: механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам. М., 2004. 83.
- Holmes K, Sparling P, Stamm W et al. Sexually Transmitted Diseases. 4-th ed. McGraw-Hill Medical, 2008.
- Lorian V, Ed. Antibiotics in laboratory medicine. 5-th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 2005.
- Ridgway GL, Bebear C, Bebear CM, Felmingham D, et al. Sub-committee on Susceptibility Testing of Intracellular and Cell-associated Pathogens of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Antimicrobial susceptibility testing of intracellular and cell-associated pathogens. EUCAST discussion document E.Dis 6.1 March 2001. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2001, 7(12): 1-10.
- Suchland RJ, Geisler WM, Stamm WE. Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(2): 636-42.
- Эйдельштейн М.В., Алексеев Я.И., Романов А.В. и др. Способ детекции специфических нуклеотидных последовательностей и нуклеотидных замен с помощью ПЦР в режиме реального времени с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером. Патент на изобретение №RU 2451086.
- Lee SH, Vigliotti VS, Pappu S. DNA sequencing validation of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* nucleic acid tests. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129: 852-859.
- Dessus-Babus S, Bebear CM, Charron A, Bebear C & de Barbeyrac B. Sequencing of gyrase and topoisomerase IV quinolone-resistance-determining regions of *Chlamydia trachomatis* and characterization of quinolone-resistant mutants obtained *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 2474-2481.
- Nakata K, Maeda H, Fujii A, Arakawa S, Umezumi K, Kamidono S. *In vitro* and *in vivo* activities of sparfloxacin, other quinolones, and tetracyclines against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36: 188-90.
- Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Yamanaoka LM, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrB* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35: 1647-50.
- Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Шипицина Е.В., Хуснутдинова Т.А., Савичева А.М., Козлов Р.С. Оценка распространенности «классических» механизмов устойчивости к фторхинолонам у *Chlamydia trachomatis* связанных с мутациями в генах топоизомераз. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2014, 4(16).

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ, СИЛИКОЗЕ И ПНЕВМОКОНИОЗЕ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВАРОЧНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

В настоящее время одной из наиболее значимых проблем в профессиональной пульмонологии является вопрос повышения качества ранней диагностики пылевых заболеваний легких, развитие которых связано с воздействием пылевых аэрозолей различной степени фиброгенности. Системный подход к ранней диагностике при пылевых заболеваниях легких будет способствовать своевременной постановке диагноза, а также позволит прогнозировать развитие и течение респираторно-гемодинамических нарушений, способствовать своевременному лечению таких осложнений, как кардиопульмональная недостаточность, хроническое легочное сердце [1–6].

Ключевые слова:

хронический пылевой бронхит, силикоз, пневмокониоз, сердечно-сосудистая система сварочные аэрозоли

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки сократительной способности миокарда и выраженности гемодинамических нарушений при пылевых заболеваниях легких (различной степени тяжести хронического пылевого бронхита, силикозе и пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей) проведено эхокардиографическое исследование у 27 человек с первой стадией хронического пылевого бронхита, 39 – со второй стадией хронического пылевого бронхита, 56 – с первой стадией силикоза (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 31 – с пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2) (табл. 1, 2). Сравнение полученных данных проводилось с 60 здоровыми людьми – работниками промышленных предприятий и учреждений, не имевших в процессе работы контакта с профессиональными вредностями, без признаков поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой и иммунной системы и признанными здоровыми по данным комплексного обследования. Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего ими была подписана унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия.

Больные с силикозом, пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей и хроническим пылевым

бронхитом были представлены работниками ОАО «Балашейские пески» (ранее Балашейский ГОК), с. Балашейка Сызранского района Самарской области, ОАО «Кузнецов», ОАО «ЦСКБ-Прогресс», ОАО «Волгоцеммаш», ОАО «Газ-промтрансгазСамара» и других предприятий.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ALOKA-1700 SSD с электронными мультисекторными датчиками с частотой ультразвука 2,5–4,0 МГц. В М- и В-стандартных доплеровских режимах по стандартной методике проводились измерения некоторых параметров функции левого и правого желудочков [7, 8]. Правильность положения ультразвукового луча определяли по синхронному двумерному изображению.

Толщину передней стенки ПЖ измеряли в парастернальной и субкостальной позициях в диастолу в М-режиме и В-режиме. Диаметр легочной артерии измеряли в В-режиме из парастернального доступа по короткой оси на уровне легочного клапана и из субкостальной позиции. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и предсердием с учетом давления в правом предсердии [9].

Для оценки диастолической функции ЛЖ и ПЖ исследовали трансмитральный и транстрикуспидальный кровоток с использованием импульсного доплеровского режима. Оценивали максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения ПЖ (Е, м/с), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения ПЖ (А, м/с). Определяли показатели, отражающие сократительную способность миокарда левого желудочка (УО, МО, ФВ, ФУ). Для определения достоверности различий эхокардиографических показателей в отдельных группах у больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей проведен анализ при помощи U-критерия Манна – Уитни.

Таблица 1. Нозологическая характеристика обследованных

Группа	Диагноз	Количество человек	Возраст						
			X	-95%	+95%	min	max	S	s
1-я	Хронический пылевой бронхит, первая стадия	27	48,71	45,66	50,76	44	53	2,71	0,51
2-я	Хронический пылевой бронхит, вторая стадия	39	49,51	48,63	52,39	45	56	2,71	0,43
3-я	Силикоз, первая стадия	56	52,43	50,54	54,32	47	60	3,33	0,45
4-я	Пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей	31	53,10	51,97	55,23	49	60	3,08	0,55
5-я	Контрольная группа	60	49,62	48,82	51,41	44	55	3,08	0,40

Таблица 2. Дескриптивная статистика стажа работы у представителей исследуемых групп

Показатели	X	-95%	+95%	min	max	S	s
Хронический пылевой бронхит, первая стадия	16,04	15,42	16,66	10	19	1,60	0,30
Хронический пылевой бронхит, вторая стадия	19,26	18,54	19,97	15	25	2,20	0,35
Силикоз, первая стадия	21,68	21,07	22,29	18	26	2,28	0,30
Пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей	23,94	23,25	24,62	20	28	1,88	0,34

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты эхокардиографического исследования у больных хроническим пылевым бронхитом с первой и второй стадией заболевания, у больных с первой стадией силикоза и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей показали достоверное увеличение показателей СДЛА ($p = 0,016$) и ТПСЖ ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 3–8). Также наблюдалось достоверное увеличение А ($p = 0,003$) по сравнению с группой контроля, увеличение УО ($p < 0,01$) и ФУ ($p = 0,025$).

У больных со второй стадией хронического пылевого бронхита определялось повышение давления в легочной артерии – СДЛА ($p < 0,001$), увеличение толщины передней стенки правого желудочка – ТПСЖ ($p < 0,001$), ударного объема ЛЖ УО ($p < 0,01$), минутного объема ЛЖ МО ($p < 0,01$), фракции выброса – ФВ ($p < 0,01$), фракции укорочения – ФУ ($p < 0,01$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е ($p < 0,05$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий – А ($p < 0,01$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,01$).

Сравнение эхокардиографических показателей среди групп больных с первой и второй стадией хронического пылевого бронхита показало увеличение СДЛА ($p < 0,01$), ТПСЖ ($p < 0,01$), УО ($p < 0,01$), МО ($p < 0,01$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е ($p < 0,05$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий – А ($p < 0,05$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,05$).

Оценка показателей ФВ, ФУ также выявила их увеличение при второй стадии хронического пылевого бронхита по сравнению с больными хроническим пылевым

Таблица 3. Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных первой стадией хронического пылевого бронхита (1-я группа, n = 27)

Показатели	X	-95%	+95%	min	max	S	S
СДЛА	14,13	13,55	14,70	12	18	1,48	0,28
ТПСПЖ	2,60	2,49	2,70	2,12	3	0,28	0,05
ЛА	1,70	1,65	1,74	1,45	1,82	0,11	0,02
Е	55,25	53,91	56,59	49	60	3,45	0,65
А	28,89	28,27	29,52	25	31	1,62	0,31
УО	77,36	76,37	78,34	73	82	2,54	0,48
МО	4 249,18	4 218,26	4 280,10	4 110	4 350	79,74	15,07
ФВ	73,68	72,69	74,67	69	79	2,55	0,48
ФУ	40,68	40,04	41,31	37	43	1,63	0,31

Таблица 4. Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных второй стадией хронического пылевого бронхита (2-я группа, n = 39)

Показатели	X	-95%	+95%	min	max	S	S
СДЛА	21,75	20,57	22,92	4,21	26	3,63	0,58
ТПСПЖ	4,12	4,06	4,18	3,88	4,5	0,19	0,03
ЛА	2,02	1,97	2,06	1,77	2,33	0,14	0,02
Е	52,82	52,23	53,41	50	57	1,82	0,29
А	37,41	36,38	38,44	32	42	3,18	0,51
УО	87,21	86,28	88,13	82	93	2,84	0,45
МО	5 225,49	5 166,98	5 283,99	4 999	5 512	180,49	28,90
ФВ	75,00	73,41	76,59	65	81	4,90	0,78
ФУ	42,85	42,35	43,34	38	47	1,53	0,25

Таблица 5. Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных силикозом (3-я группа, n = 56)

Показатели	X	-95%	+95%	min	max	S	S
СДЛА	31,33	30,73	31,93	25	36	2,26	0,30
ТПСПЖ	4,00	3,95	4,05	3,56	4,40	0,19	0,02
ЛА	1,98	1,95	2,01	1,67	2,29	0,10	0,01
Е	51,04	49,99	52,09	43	57	3,92	0,52
А	39,79	39,07	40,52	36	48	2,70	0,36
УО	69,56	69,07	70,06	66	74,5	1,86	0,25
МО	3 981,68	3 961,16	4 002,20	3 867	4 120	76,62	10,24
ФВ	47,86	47,11	48,60	43	54	2,79	0,37
ФУ	34,46	33,79	35,14	29	39	2,53	0,34

бронхитом с первой стадией заболевания, но это увеличение не было достоверным ($p = 0,065$, $p = 0,072$ соответственно).

Полученные результаты, характеризующие изменения гемодинамики левых отделов сердца при первой и второй стадии хронического пылевого бронхита, имеют компенсаторно-приспособительный характер и проявляются формированием синдрома гипердинамики миокарда и гиперкинетического варианта центральной гемодинамики, призванных обеспечить адекватный уровень кровообращения в органах и тканях в условиях изменения условий функционирования и нарастающей кислородной недостаточности.

При оценке эхокардиографических показателей при силикозе определялось достоверное повышение показателей СДЛА ($p < 0,001$), ТПСЖ ($p < 0,001$), ЛА ($p < 0,001$), Е ($p < 0,001$), А ($p < 0,001$) и снижение показателей, характеризующих сократительную способность миокарда левого желудочка УО ($p < 0,001$), МО ($p < 0,001$), ФВ ($p < 0,001$), ФУ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При анализе эхокардиографических параметров, характеризующих давление в легочной артерии, геоме-

Таблица 6. Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей (4-я группа, n = 31)

Показатели	X	-95%	+95%	min	max	S	S
СДЛА	35,35	34,69	36,01	31	39	1,80	0,32
ТПСПЖ	4,71	4,69	4,73	4,6	4,8	0,06	0,01
ЛА	2,05	2,03	2,07	1,95	2,12	0,05	0,01
Е	48,84	46,11	51,57	37	61	3,45	1,34
А	55,45	52,70	58,20	40	66	3,50	1,35
УО	59,74	58,87	60,61	56	65	2,38	0,43
МО	3 755,45	3 726,92	3 783,99	3 650	3 999	77,80	13,97
ФВ	41,65	40,72	42,57	38	46	2,51	0,45
ФУ	32,16	30,71	33,62	27	37	3,97	0,71

трию правого желудочка и сократительную способность миокарда левого желудочка при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей, определено достоверное повышение СДЛА ($p < 0,001$) и ТПСЖ ($p < 0,001$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е ($p < 0,001$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий – А ($p < 0,001$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,001$). Также при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей выявлено снижение показателей, характеризующих сократительную способность миокарда левого желудочка УО ($p < 0,001$), МО ($p < 0,001$), ФВ ($p < 0,001$), ФУ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При оценке гемодинамических показателей при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей определено достоверное изменение данных показателей не только по сравнению с группой контроля, но и по сравнению с группой, в которую включены больные силикозом – ТПСЖ ($p < 0,001$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е ($p < 0,01$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего

Таблица 7. Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у представителей контрольной группы (5-я группа, n = 60)

Группы	1-2 значение p	1-3 значение p	1-4 значение p	1-5 значение p	2-3 значение p	2-4 значение p	2-5 значение p	3-4 значение p	3-5 значение p	4-5 значение p
СДЛА	<0,01	<0,001	<0,001	0,016	0,119	<0,001	<0,001	0,072	<0,001	<0,001
ТПСПЖ	<0,01	<0,001	<0,001	0,693	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЛА	<0,05	<0,001	<0,001	0,380	0,283	0,021	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Е	<0,05	<0,01	<0,001	0,320	0,103	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
А	<0,05	<0,001	<0,001	0,003	0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
УО	<0,01	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
МО	<0,01	<0,001	<0,001	0,261	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ	0,065	<0,001	<0,001	0,603	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ФУ	0,072	<0,001	<0,001	0,025	0,010	<0,001	<0,01	0,015	<0,001	<0,001

Таблица 8. Достоверность различий эхокардиографических показателей между пациентами исследуемых групп по U-критерию Манна – Уитни

Показатели	X	-95%	+95%	min	max	S	S
СДЛА	13,28	12,83	13,73	10	18	1,74	0,22
ТПСПЖ	2,58	2,52	2,64	2	3,14	0,22	0,03
ЛА	1,69	1,67	1,72	1,45	1,9	0,10	0,01
Е	57,52	56,61	58,42	50	67	3,51	0,45
А	27,70	27,22	28,18	23	32	1,87	0,24
УО	71,17	70,44	72,89	68	78	2,80	0,36
МО	4 170,03	4 149,35	4 190,72	4 000	4 323	80,07	10,34
ФВ	70,98	70,33	71,62	67	79	2,50	0,32
ФУ	38,70	38,19	39,21	35	42	1,99	0,26

наполнения при систоле предсердий – А ($p < 0,01$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,01$) и не достигшее достоверности повышение СДЛА ($p = 0,072$). Также при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей еще более достоверно изменены, по сравнению с группой больных силикозом, показатели, характеризующие сократительную способность миокарда левого желудочка УО ($p < 0,001$), МО ($p < 0,001$), ФВ ($p < 0,001$), ФУ ($p < 0,015$).

Полученные результаты можно рассматривать как формирование синдрома гиподинамии миокарда и гипокINETического варианта центральной гемодинамики при силикозе и пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей как компенсаторно-приспособительной реакции сердечно-сосудистой системы на изменение условий функционирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный в нашем исследовании анализ кардиодинамических показателей при пылевых заболеваниях легких (первой и второй стадии хронического пылевого бронхита, силикозе, пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей) показал, что, начиная с легких форм заболевания (первая стадия хронического пылевого бронхита), наблюдается снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е и увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий – А (с различной достоверностью). Это может быть связано с замедлением снижения давления в правом желудочке вследствие нарушения расслабления миокарда желудочка, что приводит к уменьшению раннего наполнения правого желудочка [9].

В то же время большая часть наполнения правого желудочка начинает приходиться на позднюю диастолу, приводя к усилению кровотока в фазу систолы предсердий. Выявленная нами динамика наполнения правого желудочка объясняется нарушением релаксации, увеличением жесткости стенок желудочка, развитием т. н. феномена «дефекта диастолы», проявляющегося постепенным

исчезновением эффективного расслабления сердечной мышцы, повышением диастолического напряжения при гипертрофии и гипоксии [10].

Более значимое значение гемодинамических показателей и сократительной способности миокарда левого желудочка в группе больных пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей, по сравнению с больными силикозом, может быть объяснено как наличием более выраженных вентиляционных нарушений (прежде всего обструктивных) при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей по сравнению с силикозом, где преобладают рестриктивные нарушения, так и наличием латентно-протекающей токсической миокардиодистрофии, обусловленной токсическим воздействием аэрозолей металлов (марганца, хрома, никеля), входящих в состав сварочного аэрозоля.

Таким образом, изучение соотношения показателей давления в легочной артерии, показателей, отражающих сократительную способность миокарда правого и левого желудочков, показало, что развитие нарушений функции внешнего дыхания сказывается на сократительной способности миокарда как правого, так и левого желудочка. У больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей регистрируются достоверные признаки диастолической дисфункции правых отделов сердца с увеличением среднего давления в легочной артерии и толщины передней стенки правого желудочка. По мере формирования клинических и рентгенологических признаков хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия сварочных аэрозолей, сопровождающегося нарастанием степени вентиляционных расстройств, формируются эхокардиографические признаки гипертрофии и дилатации правого желудочка, типичные для хронического легочного сердца. По нашему мнению, наиболее информативными параметрами, характеризующими функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, являются СДЛА, ТПСПЖ, Е ПЖ, А ПЖ, а также показатели, отражающие сократимость левого желудочка, – УО, МО, ФВ, ФУ, определение которых позволяет с высокой достоверностью выявлять гемодинамический дисбаланс при пневмокониозе и пылевом бронхите.

Выявляемость гемодинамических нарушений на ранних стадиях развития пылевых заболеваний легких свидетельствует о необходимости индивидуального мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы и сократительной способности миокарда в процессе контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями, особенно в группах рабочих, имеющих длительный стаж пылевой экспозиции.



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА

У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

В статье представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, новым способам определения этиологии и фиброза, а также современные рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Диета и физические упражнения остаются основным видом терапии при НАЖБП. Обсуждаются возможности применения адеметионина. Наиболее перспективной представляется разработка таргетных препаратов, направленных на подавление воспаления и фиброгенез.

Ключевые слова:

неалкогольная жировая болезнь печени
антиоксидантный эффект
адеметионин

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Во всем мире растет заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в последние годы занимающей лидирующее положение в структуре хронической патологии печени. Это самостоятельная нозологическая форма [1, 2], которая диагностируется при исключении других возможных причин жировой инфильтрации, а именно: злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксичных лекарственных средств, наследственная патология, вирусные и аутоиммунные гепатиты. НАЖБП представляет собой патогенетически единую, эволюционно связанную группу поражений печени, включающую стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз печени (ЦП) и у части пациентов (3–5%) гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Установлено, что развитие НАЖБП возрастает до 95–100% у пациентов с наличием морбидного ожирения (индекс массы тела более 25 кг/м² – ИМТ), служит фактором риска и значительно повышает летальность от сердечно-сосудистой патологии [3]. Сегодня в мировом пространстве широта распространенности ожирения рассматривается как неинфекционная эпидемия [4].

В то же время НАЖБП может встречаться у лиц с нормальной массой тела в отсутствие других признаков метаболического синдрома (МС) – артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), гиперхолестеринемии [4]. В этих случаях важную роль в возникновении НАЖБП играют генетические факторы, дисбаланс микробиоты кишечника, а также повышение массы тела при нормальном ИМТ, что изменяет распределение липидов в тканях и приводит к нарушению их метаболизма. Такой вариант развития НАСГ наблюдается в странах Юго-Восточной Азии.

Кроме того, значительное число причин может привести к развитию вторичного накопления жира в печени (табл. 1).

Таблица 1. Причины вторичного стеатоза в печени [5]

Макровезикулярный стеатоз	Микровезикулярный стеатоз
Избыточное употребление алкоголя	Синдром Рейе
Гепатит С (3 генотип)	Лекарственные препараты (вальпрораты, антиретровирусные препараты)
Болезнь Вильсона	Острая жировая дистрофия печени беременных
Липодистрофия	HELLP-синдром
Парентеральное питание	Врожденные нарушения метаболизма
Абеталипопротеинемия	
Лекарственные препараты (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды)	

Распространенность НАЖБП в мировой популяции составляет от 6,3 до 33% (медиана – 20%) [6] и колеблется в зависимости от гендерных и возрастных особенностей населения, расы, географической широты проживания, пищевых привычек, национальных традиций, культуры питания и др.

Проведенное в Российской Федерации открытое мультицентровое (208 клинических центров) проспективное исследование (DIREG_L_01903) позволило установить распространенность НАЖБП (27%) у взрослого городского населения (n = 30 754). Стеатоз печени диагностирован в 21,7% случаев, НАСГ – в 4,5%, ЦП – в 0,8%. Увеличение возраста и наличие проявлений МС (артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии) явились ведущими факторами риска развития НАЖБП [7].

ПАТОГЕНЕЗ

Поражение печени начинает развиваться при достижении 5–10%-ного содержания липидов в организме, что коррелирует с накоплением триглицеридов более чем в 5% всех гепатоцитов [8].

При развитии классической формы НАЖБП ведущая роль принадлежит инсулинорезистентности (ИР), установленной в 1988 г. G.M. Reaven [9]. Следует подчеркнуть, что представление о распространенности ИР в мировой популяции может позволить более точно охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию, обусловленную НАЖБП, а возможно, и прогнозировать возникновение сердечно-сосудистой патологии, поскольку ИР во многом определяет развитие эндотелиальной дисфункции, которая значительно опережает нарушения углеводного обмена.

В основе воспалительно-некротических изменений в печени при НАЖБП как самостоятельной формы, так и в случаях сочетания с ожирением, сахарным диабетом лежат универсальные механизмы. В результате генетических полиморфизмов веществ, участвующих в метаболизме углеводов и липидов, нарушений функций ядерных рецепторов и внутриклеточной передачи сигналов, гормонов, воздействия экзо- и эндогенных ксенобиотиков на гепатоциты, индукции цитохрома P450, нарушений регуляции иммунных процессов с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, влияния эндотоксемии накапливаются липиды в печени, отмечается активация свободнорадикального окисления, приводящая к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), митохондриальной дисфункции, развитию персистирующего воспаления и фиброза.

В последние годы предложена теория «множественных ударов» (multi-hit), отражающая основные патогенетические механизмы НАЖБП [10,11]. При избыточном поступлении в печень свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах накапливается значительное количество липидов, преимущественно триглицеридов, что приводит к формированию стеатоза («первый удар») [12]. Далее под влиянием множества факторов происходит трансформация стеатоза в НАСГ (оксидативный стресс – «второй удар»), фиброз и неалкогольный ЦП. И наконец, некрозы и нарушение регенерации гепатоцитов («третий удар») [13], пролиферация клеток-предшественников (овалоцитов) могут рассматриваться как некоторые механизмы канцерогенеза [14].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина НАЖБП, как правило, характеризуется минимальными проявлениями на стадии стеатоза и НАСГ. Возможно наличие слабости, утомляемости, дискомфорта в

правом подреберье. У половины пациентов пальпируется нерезко увеличенная печень. Интенсивность жалоб не коррелирует со степенью активности. Нередко НАСГ выявляется у пациентов при обследовании по поводу ожирения, артериальной гипертензии, СД и др. На стадии цирротических изменений выявляются признаки портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности. Однако у части пациентов длительно заболевание протекает бессимптомно.

Сегодня НАЖБП определяется как составляющая часть МС и ассоциируется с различными клиническими состояниями (рис. 1) [15, 16].

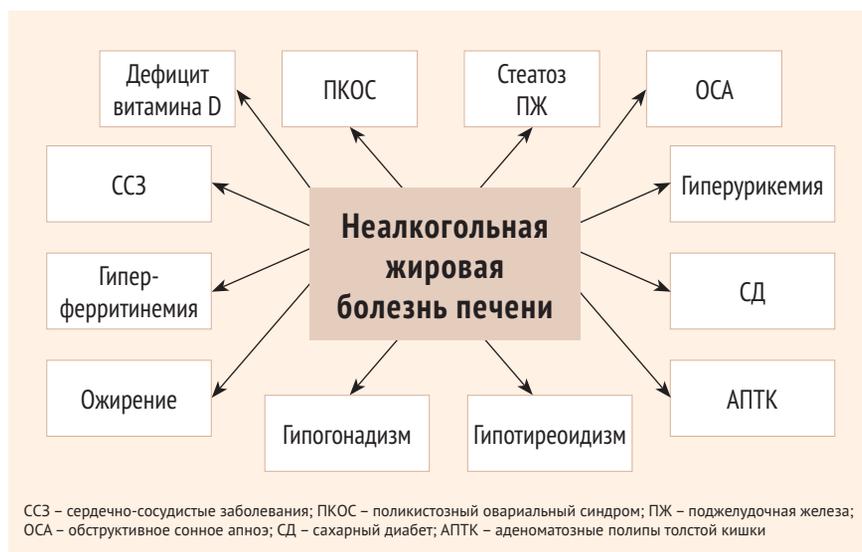
ДИАГНОСТИКА

НАСГ – основная клиническая форма НАЖБП, представляет собой диагноз исключения. Однако в реальной клинической практике нередко НАЖБП развивается на фоне алкогольного (смешанный стеатогепатит) [17] или вирусного (преимущественно ассоциированного с вирусом гепатита С 3-го генотипа) поражения печени [18], что в неспецифический характер клинико-лабораторных проявлений при НАСГ может привести к присущим этим заболеваниям особенностям.

Так, прием в течение недели в среднем 21 порция (1 порция – 10 г этанола) у мужчин и более 14 порций у женщин считается злоупотреблением алкоголем [5]. Наличие маркеров вирусов гепатитов В, С и D, аутоантител (ANA, SMA, LKM, pANCA и др.) в диагностическом титре, а также значительное повышение содержания меди и ферритина в крови требует проведения дифференциального диагноза с другими причинами стеатоза.

Лишь у половины пациентов отмечается умеренное повышение активности ферментов цитолиза, холестаза и содержания билирубина. При наличии МС выявляется дислиппротеидемия, нарушения углеводного обмена, гиперурикемия и др.

Рисунок 1. Клинические состояния, ассоциированные с НАЖБП



Инструментальные методы исследования (УЗИ, СКТ, МРТ) способствуют выявлению поражений печени, но не позволяют достоверно оценить степень активности воспаления и охарактеризовать выраженность стеатоза при НАЖБП.

Лечение больных НАЖБП складывается из двух составляющих – лечение патологии печени и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, СД2)

Для оценки выраженности воспаления, стеатоза и фиброза у пациентов с НАЖБП также используется неинвазивный диагностический тест ФиброМакс.

Однако наиболее точно определить стадию заболевания, оценить эффективность лечения можно с помощью пункционной биопсии печени, которая считается золотым стандартом диагностики [19, 20]. При морфологическом исследовании печени встречается преимущественно крупнокапельный, диффузный стеатоз (с преобладанием в 3-й зоне ацинуса), баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, лобулярное или портальное воспаление, чаще перисинусоидальный фиброз. Следует подчеркнуть, что в связи с универсальностью патологических изменений в печени отсутствуют различия в гистологической картине алкогольного и неалкогольного стеатогепатита.

С целью уточнения этиологии стеатогепатита клиникой Мейо (Mayo Clinic) предложен индекс ANI – «алкогольно-алкоголь» [21]. В формулу для подсчета входит: ИМТ, средний объем эритроцитов, отношение активностей аспарагиновой к аланиновой аминотрансферазе (АСТ/АЛТ), пол (калькулятор расчета ANI представлен на сайте <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/may-omodel10.html>). При отрицательном значении ANI выставляется с высокой вероятностью диагноз НАЖБП.

Кроме того, предложена NAFLD fibrosis score (NFS) – шкала фиброза при НАЖБП [22]. С помощью многофакторного моделирования были проанализированы демографические, клинические и лабораторные переменные. NFS включил анализ шести показателей: возраст, гипергликемию, содержание тромбоцитов, альбумина и соотношение АСТ/АЛТ, они явились независимыми показателями фиброза печени.

Отрицательное прогностическое значение шкалы, составляющее -1,455 и ниже, свидетельствовало об отсутствии прогрессирующего фиброза (чувствительность и специфичность составила 93 и 88% соответственно). Напротив, при положительном прогностическом значении (от 0,676 и более) диагностика прогрессирующего фиброза была высокой (чувствительность и специфичность составили 90 и 82% соответственно). Эта простая система подсчета с достаточной точностью определяет наличие или отсутствие фиброза при НАЖБП, что позволяет избежать проведения биопсии печени у 75% пациентов (калькулятор расчета NFS представлен на сайте www.naflidfibrosis.com).

В последние годы осуществляется поиск биомаркеров, направленный на выявление НАСГ в повседневной клинической практике. Исходя из понимания значения апоптоза в повреждении печени при НАЖБП, предложено определение уровня цитокератина18 (CR18) в качестве маркера этого процесса [23]. CR18 является основным белком промежуточных филаментов в печени, одним из самых известных субстратов каспаз, активирующих процесс апоптоза гепатоцитов. Показано, что при НАЖБП в кровотоке повышается CR18 (чувствительность – 78% и специфичность – 87%) [24]. Некоторые исследователи предлагают использовать CR18 не только для диагностики, но и для дифференциации НАСГ от простого стеатоза.

ЛЕЧЕНИЕ

В 2012 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA), Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD), Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) [5] и в 2014 г. Международной гастроэнтерологической организацией WGO [25] разработаны стандарты по диагностике и лечению НАЖБП.

В качестве «гепатопротектора» зарубежными коллегами при НАЖБП на стадии стеатоза и НАСГ рекомендуется применение бетаина цитрата, который представляет собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина

Лечение больных НАЖБП складывается из двух составляющих – лечение патологии печени и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, СД2). С учетом того, что при стеатозе, как правило, отсутствует прогрессия НАЖБП, следует активно осуществлять диагностику и лечение пациентов с НАСГ. Рекомендуется [5, 25]:

- модификация образа жизни (гипокалорийная диета или комбинация диеты с увеличением физической активности). Снижение массы тела на 3–5% приводит к уменьшению выраженности стеатоза, на 10% – интенсивности некрозо-воспалительных изменений в печени;

- применение сенситайзеров инсулина (тиазолидиндионы – пиоглитазон может использоваться для лечения гистологически верифицированного стеатогепатита. Препарат активизирует рецепторы гамма-пероксисом, повышает экспрессию инсулина в гепатоцитах и адипоцитах, приводит к снижению активности АЛТ, стеатоза, но не фиброза. Отмечены: увеличение частоты развития сердечной недостаточности, риск развития инфаркта миокарда, остеопороза; наблюдается идиосинкразия. Необходимо исследовать безопасность и эффективность пиоглитазона при длительном приеме);

- антиоксидантная терапия (витамин Е улучшает гистологическую картину при НАСГ (в отсутствие СД2 и ЦП). Однако прием витамина Е в дозе 400 МЕ/сут сопровождается

ется увеличением риска рака простаты у относительно здоровых мужчин);

- бариатрическая (метаболическая) хирургия не противопоказана тучным, страдающим НАЖБП (без верифицированного цирроза), с ИМТ >35 кг/м², но тип, ее безопасность и эффективность изучены еще недостаточно.

На сегодняшний день не существует эффективного препарата для лечения НАЖБП. При отсутствии положительного эффекта от адекватно подобранного режима питания и регулярных физических нагрузок на биохимические показатели и ультразвуковую картину печени при НАСГ должны быть назначены медикаментозные препараты, защищающие печень и ускоряющие ее нормальную регенерацию, т. н. гепатопротекторы. По мнению R. Preisig (2007), они должны обладать следующими свойствами [26]:

- достаточно полной абсорбцией и наличием эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженной способностью связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавлять фиброгенез;
- стимулировать регенерацию печени;
- обладать естественным метаболизмом при патологии печени;
- участвовать в экстенсивной энтерогепатической циркуляции;
- не оказывать гепатотоксических эффектов.

В нашей стране с этой целью широко используются различные лекарственные средства (урсоикислоты, адеметионин, глицирризин, силимарин, орнитин-аспартат, эссенциальные фосфолипиды, пентоксифиллин и др.). Однако их клиническая эффективность требует подтверждения в больших когортных исследованиях с позиций доказательной медицины.

В качестве «гепатопротектора» зарубежными коллегами при НАЖБП на стадии стеатоза и НАСГ рекомендуется применение бетаина цитрата, который представляет собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина [27]. В реакции трансметилирования с гомоцистеином бетаин образует метионин, который в виде S-аденозилметионина является универсальным источником метильных групп, участвует в реакциях метилирования, т. е. биосинтезе фосфолипидов. Как донор метильных групп бетаин может замещать S-аденозилметионин в альтернативном пути образования фосфатидилхолина. Благодаря такому участию в метаболизме холина и метионина бетаин играет важную роль в биосинтезе фосфолипидов, образовании биомембран и липопротеидов низкой плотности, а следовательно, в процессах репарации гепатоцитов и удаления избытка липидов, включая триглицериды в печени [28]. Под влиянием бетаина получено уменьшение выраженности стеатоза, некрозо-воспалительных изменений и стадии фиброза у пациентов с НАСГ [29]. Отмеченные выше эффекты бетаина – предшественника S-аденозилметионина позволяют рассмотреть воз-

можности применения адеметионина у пациентов с НАЖБП.

Адеметионин имеет центральное значение в реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и метаболизм глутатиона (основного антиоксиданта организма) и таурина, конъюгирующая желчных кислот, детоксикация эндо- и экзоксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез полиаминов, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации). Кроме того, показана антифибротическая активность адеметионина в эксперименте.

Адеметионин продемонстрировал свою эффективность у пациентов с внутривенным холестазом, при алкогольном и лекарственном поражении печени [30–32]. По мнению J.M. Mato и соавт., исходя из универсальных механизмов формирования стеатогепатита можно полагать обоснованным использование S-аденозилметионина (SAMe) не только при алкогольном поражении печени, но и при НАЖБП [33].

В российском исследовании, проведенном А.Ю. Барановским и соавт., получена регрессия клинических проявлений и биохимических показателей при НАСГ на фоне четырехмесячного курса приема S-аденозилметионина. Отмечена более выраженная эффективность терапии у пациентов, принимавших повышенные дозы лекарственного средства (1 200 мг/сут против 800 мг/сут) [34].

Согласно официальной инструкции адеметионина в России, биодоступность действующего вещества при оральном приеме составляет всего 5%, а при парентеральном введении – 96%, что, вероятно, обусловлено накоплением адеметионина при первичном прохождении или его активном метаболизме в печени, вследствие которого значительно снижается концентрация вещества в крови.

В российском исследовании, проведенном А.Ю. Барановским и соавт., получена регрессия клинических проявлений и биохимических показателей при НАСГ на фоне четырехмесячного курса приема S-аденозилметионина

Недавно были опубликованы результаты индийского многоцентрового наблюдательного исследования, касающиеся оценки эффективности адеметионина у пациентов с внутривенным холестазом при хронической печеночной патологии, обусловленной НАЖБП [35]. Скрининговое обследование было проведено 250 пациентам из 23 медицинских центров. Критериям включения в исследование соответствовали 244 больных 18–65 лет (75,5% составили мужчины, 24,5% – женщины). У 30,7% (75/244) из них диагностирован ЦП. Адеметионин назначали в течение 6 нед. в средней дозе 800–1 200 мг/сут. Дополнительно по поводу билиарной патологии 30% (73/243) пациентов получали препараты урсодезоксихолевой кислоты. Врачи, проводившие исследование, у большинства пациентов оценили терапию как эффективную и отметили хорошую переносимость адеметионина. Получено достоверное ($p < 0,0001$) сниже-

ние показателей бремени болезни – количества дней нетрудоспособности и посещений врача. Применение адеметионина способствовало уменьшению клинических проявлений, цитолитической активности и показателей ферментов холестаза.

В США было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NCT00108589 (3 фаза, 2005–2007 гг.) эффективности SAME у мужчин с НАСГ. К сожалению, результаты исследования недоступны [36]. В 2014 г. начато двухлетнее клиническое исследование NCT02231333 эффективности SAME против пентоксиллина у пациентов с НАСГ и фиброзом, которое

планируется завершить в 2016 г. (США) [36]. Ожидается получить улучшение клинико-биохимических показателей и гистологической картины в печени. А пока в связи с недостаточной доказательной базой FDA (Food and Drug Administration) не выдает разрешение на регистрацию адеметионина как лекарственного препарата, и он определяется как пищевая добавка (SAME).

Необходимо продолжить научный поиск эффективной и безопасной терапии НАЖБП. Наиболее перспективной представляется разработка таргетных препаратов, направленных на подавление воспаления и фиброгенез.



ЛИТЕРАТУРА

- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, 1999, 107: 450-455.
- AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol.*, 2002, 123: 1705-1725.
- Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Saunders, 2011: 8-12.
- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Rev Recent Clin Trials*, 2014, 9: 126-133.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55: 2005-2023.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2011, 34: 274-285.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *РЖГГК*, 2014, 4: 32-38.
- Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill, Medical Division, 2008. 1283 p.
- Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 1988, 37: 1595-1607.
- Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. Ed. GC Farrell, AJ McCullough, ChP Day. Wiley-Blackwell, 2013, 324 p.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 2010, 103: 71-83.
- Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*, 2008, 28: 370-379.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterol.*, 1998, 114: 842-845.
- Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, Achten R, Versteype C, Diehl AM. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol.*, 2003, 163: 1301-1311.
- Chan HL-Y, de Silva HJ, Leung NW-Y, Lim S-G, Farrell GC and the Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How should we manage patients with nonalcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 801-808.
- Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 837-858.
- Буеверов А.О. Многоликий стеатогепатит. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2012, 3: 3-9.
- Moucari R, Chelbi E, Asselah T, Paradis V, Vidaud M, Cazals-Hatem D, Boyer N, Valla D, Marcellin P. Evidence for a Role of Nonalcoholic Steatohepatitis in Hepatitis C: A Prospective Study Pierre Bedossa. *Hepatology*, 2007, 46: 380-387.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 2467-2474.
- Tiniakos DG, Kittas Ch. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals Gastroenterol*, 2005, 18: 148-159.
- URL: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html> (Дата обращения: 04.03.2015).
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JD, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Theraud TM, Day CP. The NAFLD Fibrosis Score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007, 45: 846-854.
- Yilmaz Y, Kedrah AE, Ozdogan O. Cytokeratin-18 fragments and biomarkers of the metabolic syndrome in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 4387-4391.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 2011, 43: 617-649.
- Team R, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh K-L, Hamid SS, Isakov V, Lizarabal M, Penaranda MM, Ramos JFR, Sarin S, Stimac D, Thomson ABR, Umar M, Krabshuis J, LeMair A. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48: 467-473.
- Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2007, 59: 1559-1560.
- Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, Loguercio C. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. 20th Anniversary Special Issues (12): Nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 16841-16857.
- Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, Dasarathy S, Gruca LL, Bennett C, Duenas C, Lopez R. Methionine and protein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci*, 2011, 121: 179-189.
- Mukherjee S. Betaine and nonalcoholic steatohepatitis: back to the future? *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 3663-3664.
- Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballeria L, Coll S, Caballero A, Garcia-Buey L, Beltran J, Benita V, Caballeria J, Solà R, Moreno-Otero R, Barrao F, Martin-Duce A, Correa JA, Parés A, Barrao E, Garcia-Magaz I, Puerta JL, Moreno J, Boissard G, Ortiz P, Rodés J. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*, 1999, 30: 1081-1089.
- Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В. Пути метаболизма и применение гептрала при хронических заболеваниях печени. *Экспер. клин. гастроэнтерол.*, 2002, 2: 62-64.
- Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*, 2012, 57: 1097-1109.
- Mato J.M., Luz Martinez-Chantar M., Lu Sh.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*, 2013, 12: 183-189.
- Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2010, 1: 3-10.
- Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.*, 2013, 111: 856-859.
- URL: <https://Clinicaltrials.gov> (Дата обращения: 04.03.2015).

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

БОЛЬНЫХ С ГОРТАННО-ТРАХЕАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

Стеноз гортани и трахеи остается одной из сложных проблем современной медицины. Многолетний опыт лечения больных стенозом гортани и трахеи различной этиологии основан на использовании современных методов диагностики и хирургического лечения.

Ключевые слова:

гортанно-трахеальный стеноз
реконструктивная хирургия
компьютерная томография
баллонная дилатация

Актуальность проблемы подтверждается устойчивым ростом числа больных с хроническим стенозом воздухопроводящих путей различной этиологии [1, 2]. По данным официальной статистики, ежегодный прирост стенозов гортани и трахеи составляет 5%.

Наиболее типичными этиологическими факторами повреждений гортани и трахеи в настоящее время являются реанимационные травмы (интубация и трахеостомия), наружные ранения шеи, травмы вследствие операций на щитовидной железе и полых органах шеи [3, 4].

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с гортанно-трахеальным стенозом различной этиологии.

Материалы и методы: за 2013–2014 гг. под нашим наблюдением находилось 86 больных с гортанно-трахеальным стенозом, из них 50 мужчин, 36 женщин, возраст пациентов составил от 34 до 56 лет.

Все пациенты были обследованы по схеме: клинко-лабораторное исследование; мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) верхних дыхательных путей; эндофибробронхоскопическое исследование гортани и трахеи; исследование функции внешнего дыхания; консультации смежных специалистов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования сочетанное повреждение гортани и трахеи диагностировано у 40 больных, изолированное повреждение подскладкового отдела гортани у 16 больных, шейного отдела трахеи у 30 больных. По срочным показаниям госпитализировано 16 пациентов, 70 пациентов госпитализированы в плановом порядке.

Из 86 пациентов со стенозом гортани и трахеи прооперировано 79 больных, из них 9 пациентам проведена баллонная дилатация стеноза подскладкового отдела гортани (5 пациентов) и шейного отдела трахеи (4 пациента). Консервативная терапия потребовалась 7 пациентам, смена

и подбор трахеостомических трубок, эндоскопическое лечение с удалением грануляционной ткани и местным воздействием на слизистую оболочку гортани и трахеи.

Комплекс лечебных мероприятий:

1-й этап – гортанно-трахеальная реконструкция с формированием структур гортани и трахеи с помощью имплантационных материалов.

2-й этап – функциональное протезирование съемными трахеостомическими или Т-образными силиконовыми трубками, обеспечивающими дыхательную и голосовую функцию.

3-й этап – послеоперационная эндоскопическая коррекция сформированных гортанно-трахеальных структур, эндоскопическое удаление фибрина, грануляционной ткани.

4-й этап – динамический послеоперационный эндоскопический мониторинг.

Из 79 пациентов, оперированных по поводу гортанно-трахеального стеноза, деканюлировано 72 больных, 7 пациентов частично реабилитированы из-за наличия тяжелой соматической патологии. У всех больных с сочетанным гортанно-трахеальным стенозом дыхательная и голосовая функции восстановлены в ходе реконструктивной операции.

У 9 больных нами был применен новый подход баллонной дилатации стеноза подскладкового отдела гортани (5 пациентов) и шейного отдела трахеи (4 пациента) системой Inspira AIR®. Период стационарного лечения составлял 3 сут. Медикаментозная терапия: антибиотики, дексаметазон. В период наблюдения за 1 год в одном случае отмечалось рестенозирование с диаметром просвета 0,9 см, что потребовало повторной дилатации с целью закрепления более стойкого результата.



ЛИТЕРАТУРА

1. Келехсаева А.С. Эндоскопическая диагностика постинтубационных изменений гортани трахеи и пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 107 с.
2. Гюсан А. О., Гюсан С. А. Экстренная помощь при наружных травмах глотки, гортани и шейного отдела трахеи. *Современные наукоемкие технологии*, 2009, 9: 108-109.
3. Фоломеев В.Н. Восстановительное лечение больных с постинтубационными стенозами гортани и трахеи. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 197 с.
4. Hautefort C, Teissier N, Viala P. Balloon Dilation Laryngoplasty for Subglottic Stenosis in Children Eight Years' Experience. *ARCH Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138(3): 235-240.

КОНТРОЛЬ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО БАЛЛОНА

Уточнены возможности ультразвукового исследования в выявлении дефляции внутрижелудочного баллона. Описаны методики ультразвукового исследования, позволяющие контролировать расположение и объем баллона. Определены рентгенографические критерии для оценки местоположения и функционирования желудочного бандажа.

Ключевые слова:

*внутрижелудочный баллон
бандажирование желудка
ультразвуковое исследование
рентгеноскопия*

Нами были изучены возможности диагностического сопровождения пациентов, перенесших установку внутрижелудочного баллона в качестве основного метода хирургического лечения ожирения. В идеальном случае данные рентгеноскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выполненного после бандажирования желудка, свидетельствуют о правильном положении бандажа – сразу ниже пищеводно-желудочного соединения – и отсутствии признаков образования мешковидного выпячивания желудка над бандажом [1, 4]. Рентгеноскопический контроль положения желудочного бандажа особенно затруднен в первые дни послеоперационного периода, еще до снижения веса, в условиях ограниченной подвижности тучных пациентов, которые с трудом переносят длительное вертикальное положение тела [5]. Усилению дискомфорта способствует и поступление в желудок необходимого для полноценного исследования предписанного объема водорастворимого контрастного вещества [6]. Существенной проблемой является также отсутствие унифицированных знаний и критериев определения различных положений желудочного бандажа не только хирургами, но и специалистами по лучевой диагностике [2]. Все это препятствует получению высококачественных информативных рентгенограмм бандажированного желудка, содержащих необходимую для хирурга информацию о положении бандажа и состоянии органа [3].

Цель нашего исследования заключалась в определении рентгенологических критериев, позволяющих не только оценить размещение бандажа, но и установить особенности рентгенанатомии желудка в различные сроки послеоперационного периода, позволяющие своевременно выявлять осложнения. Кроме этого, совершенствование и унифицирование методики рентгенологического контроля положения желудочного бандажа

позволят сделать это исследование максимально информативным и в то же время непродолжительным.

Ультразвуковое исследование для наблюдения за положением и состоянием внутрижелудочного баллона и выявлением осложнений, связанных с его установкой, было использовано нами у 121 пациента. Первоначальный ИМТ в этой группе пациентов составил $38,8 \pm 4,8$ кг/м².

При полном опорожнении баллона на ультрасонограммах он визуализировался в виде множественных гиперэхогенных полос, расположенных параллельно стенкам желудка, при этом местоположение клапана баллона уже не определялось. Улучшению условий визуализации способствовал прием пациентом 400 мл воды. В одном случае при миграции опорожненного баллона в дистальном направлении он также отчетливо визуализировался в пилорическом отделе желудка.

Данные рентгеноскопического исследования органов брюшной полости в двух случаях нашего исследования не подтверждали предположение, основанное на ультрасонографических данных, о полном спонтанном опорожнении баллона. В этих случаях при рентгеноскопическом исследовании баллоны были визуализированы, причем их объем был снижен не более чем на 5–10% от первоначального. В этой связи в дальнейшем мы стремились избегать экранирующего эффекта желудочного содержимого, выполняя полипозиционное ультразвуковое исследование с обязательным включением сканирования желудка через левые межреберья.

Таким образом, жидкое содержимое желудка при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании создает акустическую среду для полноценной визуализации внутрижелудочного баллона, что позволяет контролировать его расположение и объем, а также получать важную дополнительную диагностическую информацию при возникновении осложнений. Техника ультразвукового сканирования баллона проста и общедоступна, что позволяет широко использовать этот метод исследования.

Выявление при ультразвуковом исследовании утраты округлости формы баллона и уменьшения его объема, по крайней мере на 15% от первоначального, можно считать надежным подтверждением его частичной дефляции. При полной дефляции стенки баллона визуализируются в просвете желудка в виде гиперэхогенных параллельных

полос без отдельного изображения клапана. Кроме этого, ультразвуковое исследование можно считать эффективным методом выявления миграции баллона в просвет двенадцатиперстной кишки.

Серия рентгеноскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта после бандажирования желудка была проведена нами у 81 пациента (64 женщины, 17 мужчин; средний возраст 41,7 года, в диапазоне от 26 до 58 лет), страдающего ожирением (средний вес 115,8 кг, в диапазоне от 79 до 162 кг). В первые сутки послеоперационного периода всем пациентам было выполнено рентгенологическое исследование желудка с водорастворимым контрастным веществом. Оценивались положение бандажа, распределение контрастного вещества, с исключением признаков перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта или грыжеподобных выпячиваний стенки желудка над бандажом. После заполнения рентгеноконтрастного резервуара идентифицировалось положение соединительной трубки и подкожного порта.

Последующие рентгенологические исследования с барием были выполнены только у пациентов с признаками пищеводно-желудочной дисфункции (регургитация, рвота, дисфагия, изжога, боль в эпигастриальной области), при неадекватной потере веса и/или в случаях регуляции положения и диаметра бандажа.

Наилучшим размещением порта нами было признано такое его положение в передне-задней рентгенологической проекции, при котором меньшее рентгеноконтрастное кольцо находилось в пределах большего рентгеноконтрастного кольца. Удовлетворительным положение порта считали при совпадении изображений малого и большого рентгеноконтрастных колец с незначительным смещением порта в латеральном направлении к передней брюшной стенке.

Рентгенологическая картина одного кольца в другом может также указывать на полную инверсию порта, хотя этого не наблюдалось ни в одном из наших случаев. Размер внутреннего отверстия манжеты измерялся нами в ее самой узкой (центральной) части при максимальном поперечном размере в боковой проекции.

При измерениях, проведенных в первые сутки послеоперационного периода, недостаточный объем желудка над бандажом был выявлен только в 2,5% случаев. В дальнейшем уменьшение объема верхней части желудка наблюдалось чаще, а именно в 16,9% случаев, что, как правило, проявлялось признаками дисфагии и приводило к нарушению графика снижения веса.

Рентгенологические признаки чрезмерного увеличения объема надбандажной части желудка в ближайшем послеоперационном периоде были выявлены нами в 8,2% случаев. При этом в двух случаях потребовалось повторное оперативное вмешательство для коррекции положения бандажа и восстановления нормальной проходимости желудка.

В среднем клинически значимое увеличение объема надбандажной части желудка выявлялось через 7,5 мес. после установки бандажа. Во всех случаях это осложнение нам удалось устранить во время лапароскопического вмешательства. Наибольшие размеры проксимальной порции

желудка в одном из случаев составили 82, 67 и 68 мм с объемом 373,6 мл.

Пункция порта выполнялась нами без затруднений и не потребовала рентгенологического контроля в 69 (95,8%) из 72 случаев, в которых положение порта по диагностическим данным было признано правильным. В 9 случаях (11,1%) скручивания порта у четырех пациентов он был смещен вниз, у двоих – вверх и у одного – вбок.

Спонтанная дефляция бандажа произошла у 5 (6,2%) пациентов (из 81), которым была выполнена серия рентгенологических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта. До диагностических исследований дефляция бандажа подозревалась у пациентов, отметивших внезапное снижение чувства насыщения после приема прежних объемов пищи и последовательное увеличение веса. В таких случаях уже при обзорной рентгенографии верхней половины брюшной полости определялось отсоединение трубки порта. Инъекция неионогенного водорастворимого контрастного вещества (Omnipaque, Nycomed Imaging, AS) непосредственно в порт выявила нарушение герметичности и целостности бандажной системы. Это осложнение не имело определенной зависимости от сроков послеоперационного периода, однако, как правило, возникало при перегибе соединительной трубки под углом в 90°.

В нашем исследовании мы размещали кольцо бандажа достаточно близко от пищеводно-желудочного соединения, поэтому любое мешковидное расширение проксимального отдела желудка рассматривали как отклонение от ожидаемой рентгенологической картины. Однако в большинстве подобных случаев, выявленных в первый день послеоперационного периода, клинически значимых осложнений не наблюдалось, и в дальнейшем объем надбандажной части желудка уменьшался до ожидаемой величины.

Таким образом, проведения обычного рентгенографического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта достаточно для оценки состояния желудочного бандажа, а именно его местоположения и полноценной визуализации соединительной трубки. Кроме этого, рентгенологический контроль положения желудочного бандажа в дополнительных проекциях позволяет оценить размеры стомы и объем надбандажной части желудка, что в совокупности с клиническими данными является необходимой диагностической информацией для своевременного распознавания ранних и поздних послеоперационных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Седов В.М., Фишман М.Б. Использование внутрижелудочного баллона при лечении больных с ожирением. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2008, 167(1): 33-36.
2. Svacina S, Fried M, Machková N. Is there any role for gastric balloon in obesity treatment? *Cas Lek Cesk.*, 2007, 146(8): 642-6.
3. Fernandes M, Atallah AN, Soares BG, Humberto S, Guimarães S, Matos D, Monteiro L, Richter B. Intra-gastric balloon for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, 24(1): 31.
4. Bohdjalian A, Langer F, Reza Hoda MA, Felberbauer F, Silberhumer G. Surgical treatment of obesity. *Wien Med Wochenschr.*, 2004, 154(13-14): 329-33.
5. Фишман М.Б., Седов В.М., Авинюаш Е., Лантсберг Л. Характеристика осложнений операции лапароскопического регулируемого бандажирования желудка и меры по их профилактике. *Эндоскопическая хирургия*, 2008, 6: 38-44.
6. Cunneen SA. Review of meta-analytic comparisons of bariatric surgery with a focus on laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.*, 2008, 4: 47-55.

СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения у пожилых является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Настоящий обзор подготовлен с целью систематизации данных по факторам риска и механизмам формирования ГЭРБ в возрастном аспекте. Ведущим фактором развития ГЭРБ является несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера (НПС), формированию которой у пожилых способствуют возрастные анатомические изменения, связанные с процессом старения. В результате на фоне нарушений перистальтики пищевода, а также снижения антирефлюксной защиты и развития атрофических процессов в слизистой оболочке начинают преобладать факторы агрессии желудочного содержимого. Важным отягощающим фактором формирования ГЭРБ у пожилых является высокий уровень полиморбидности. В настоящее время недостаточно изучены факторы, способствующие развитию ГЭРБ и ее осложнений у лиц пожилого возраста. Среди таких факторов чаще всего упоминают избыточную массу тела и ожирение, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), курение, прием некоторых лекарственных препаратов. ГЭРБ у лиц пожилого возраста, будучи полиморбидным кислотозависимым заболеванием, имеет многофакторное формирование на фоне дисфункции антирефлюксного барьера, нарушения пищеводного транзита, клиренса, а также расстройства автономной нервной системы. Из факторов риска наиболее значимыми являются: ГПОД и регулярный прием лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС и предрасполагающих «старейший» пищевод к повреждению.

Ключевые слова:

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
пожилые пациенты
нижний пищеводный сфинктер
факторы риска

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пожилых является сложной проблемой, находящейся на стыке гастроэнтерологии, терапии и гериатрии, разрешение которой невозможно без знания и понимания как потенциальных факторов риска и прогрессирования, так и патогенетических механизмов заболевания.

Старение человеческого организма сопровождается разрушительными атрофическими изменениями, приводящими к снижению адаптационных возможностей, и в силу этого – к развитию многочисленных патологических процессов во всех органах и тканях, в т. ч. и в пищеварительной системе. Болезни пищеварительного тракта часто встречаются у пожилых, одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения является ГЭРБ.

С возрастом развивается слабость соединительной ткани, уменьшение мышечной массы при одновремен-

ном увеличении количества жировой ткани, что обуславливает развитие несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [1], которая сопровождается нарушением антирефлюксного барьера между желудком и пищеводом и увеличением длительности контакта пищевода с кислотой с последующим повреждением слизистой оболочки (СО) пищевода [2, 3]. В конечном итоге это приводит к укорочению абдоминальной части НПС и прогрессированию нарушений перистальтики пищевода, что является одной из причин увеличения распространенности осложненной ГЭРБ в этой возрастной группе [4]. Так, у пожилых здоровых добровольцев при проведении манометрии и сцинтиграфии значительно чаще определялась аномальная перистальтика и большая продолжительность эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса, чем у лиц молодого и среднего возраста [5].

Снижению антирефлюксной защиты пищевода у пожилых способствует: уменьшение количества слюны и содержание в ней бикарбонатов, нарушение объемного кровотока, повышение уровня вазоактивного интерстициального полипептида и оксида азота, приводящие к атрофии СО [6]. Данные атрофические процессы усугубляются на фоне возрастного уменьшения активности холинергических систем, атеросклероза сосудов, что в конечном итоге приводит к снижению трофики СО и

ослаблению защитных механизмов [7]. В результате начинают преобладать факторы агрессии желудочного содержимого, среди которых ведущая роль отводится соляной кислоте и продолжительности ее воздействия на пищевод [1].

Важным отягощающим фактором формирования ГЭРБ у пожилых является сочетание с другими хроническими заболеваниями. Согласно результатам трехлетнего исследования в Дании (56 поликлиник, 212 900 пациентов) у пациентов 25–54 лет уровень полиморбидности составил 8%, тогда как у 74-летних – 59,2% [8]. По другим данным, ГЭРБ как монозаболевание встречается у 36,7% больных моложе 60 лет, но только у 0,4% старше 60 лет ($p < 0,05$). У молодых больных рефлюксная болезнь сочетается преимущественно с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, а у лиц пожилого и старческого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [9], которые отягощают течение ГЭРБ.

Организм у лиц пожилого и старческого возраста особенно восприимчиво отзывается на многообразные отрицательные факторы окружающей среды. К настоящему времени недостаточно изучены факторы, способствующие развитию ГЭРБ и ее осложнений у лиц пожилого и старческого возраста. Среди факторов, способствующих развитию ГЭРБ, чаще всего упоминают избыточную массу тела и ожирение, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), курение, прием некоторых лекарственных препаратов.

В исследованиях, посвященных влиянию избыточной массы тела и ожирения на развитие ГЭРБ у пожилых, существуют противоречия. Эффект краткосрочного повышения массы тела на симптомы, вызванные рефлюксом, был исследован Rey и соавт. [10] у 2 500 субъектов в возрасте 40–79 лет. Авторы подтвердили, что прирост массы тела более чем на 5 кг ассоциируется с высокой распространенностью рефлюксных симптомов независимо от индекса массы тела. Напротив, Cremonini и соавт. [11] нашли, что умеренно выраженные колебания массы тела не ассоциировались с симптомами рефлюксов в общей популяции населения в течение длительного периода времени наблюдения.

У пожилых здоровых добровольцев при проведении манометрии и сцинтиграфии значительно чаще определялась аномальная перистальтика и большая продолжительность эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса, чем у лиц молодого и среднего возраста

Pandolfino и соавт. [12] проанализировали взаимосвязь между ожирением и морфологией пищеводно-желудочного сфинктера, используя в этих целях высокоразрешающую манометрию у 285 пациентов. Тучные пациенты были более склонны к наличию у них ГПОД, увеличению внутрижелудочного давления и приросту гастроэзофагеального градиента давления, что способствовало многочисленным переходящим расслаблениям НПС и

создавало предпосылки для появления гастроэзофагеального рефлюкса. Данные результаты подтверждаются исследованиями других авторов [13, 14]. Степень избыточной массы тела коррелировала с длительностью снижения pH в пищеводе до 4 и ниже [15].

У пожилых при ожирении преобладали тяжелые формы эзофagита (степени C и D) с выраженными структурными изменениями СО пищевода [16]. Вместе с тем минимальные повреждения СО пищевода были более характерны для пациентов с низким ИМТ [17].

Тучные пациенты были более склонны к наличию у них ГПОД, увеличению внутрижелудочного давления и приросту гастроэзофагеального градиента давления, что способствовало многочисленным переходящим расслаблениям НПС и создавало предпосылки для появления гастроэзофагеального рефлюкса

После 50 лет у каждого второго наблюдается ГПОД, приводящая к нарушению замыкательной функции кардии, и увеличению времени воздействия содержимого желудка на СО пищевода. Поэтому возникает положительная корреляция ($r = +0,85$) между наличием ГПОД и выраженностью эрозивного эзофagита и прямая корреляция между наличием ГПОД и изменением параметров pH-метрии [18]. Однако связь, которая существует между этими двумя заболеваниями, не прямая, а косвенная [19]. Только 25–50% пациентов с ГЭРБ имеют сопутствующие ГПОД, а у 20–33% больных с диафрагмальными грыжами имеется ГЭРБ.

Значение табакокурения в патогенезе ГЭРБ до конца не выяснено [20]. По данным суточной pH-метрии при курении увеличивается время воздействия кислоты на СО пищевода, благодаря чему уменьшается давление НПС, что способствует как возникновению ГЭР, так и увеличению его количества [21]. Прекращение табакокурения различных табачных изделий, как показывает исследование Ю.В. Васильева, не приводит к полному выздоровлению больных ГЭРБ, но способствует уменьшению частоты и интенсивности изжоги [22]. Только у части больных пожилого и старческого возраста, которых ранее беспокоили умеренные по интенсивности изжога и/или боли за грудиной (при отсутствии таких проявлений ГЭРБ, как пептическая язва или стриктура пищевода, а также пищевод Барретта), полное прекращение табакокурения через 2–3 мес. приводит к полному или почти полному исчезновению этих симптомов.

Часть медикаментов, принимаемых по поводу других заболеваний, обладают расслабляющим действием на гладкую мускулатуру пищевода (антихолинергические, β -блокаторы, нитраты, седативные и снотворные средства, эуфиллин и др.), что усугубляет продолжительность рефлюксов, увеличивает их число, а также усиливает риск перекрестных реакций и побочных эффектов [23]. В итоге утяжеляется течение ГЭРБ, замедляется эпителизация

эрозий и рубцевание язв [24]. Большинство из этих препаратов являются жизненно необходимыми и не подлежат отмене.

ГЭРБ у лиц пожилого возраста, будучи полиморбидным кислотозависимым заболеванием, имеет многофакторное формирование на фоне дисфункции антирефлюксного барьера, нарушения пищевого транзита, клиренса, а также расстройства автономной нервной системы

Как считает Е.В. Онучина, появлению эрозивного эзофагита у пожилых больных способствует сочетание нескольких факторов: снижение эффективности химического и объемного клиренса вследствие длительного злоупотребления курением и алкоголем, прямого повреждающего действия аспирина и опосредованного – абдо-

минального ожирения [25]. Напротив, в группе зрелого возраста развитие ЭРБ предопределяли только мужской пол и наличие ГПОД, ассоциированные с большей интенсивностью кислотопродукции в желудке и вероятностью гастроэзофагеального рефлюкса.

В целом, подводя итог, можно сделать вывод о существенных возрастных различиях в патофизиологических механизмах формирования и прогрессирования ГЭРБ. ГЭРБ у лиц пожилого возраста, будучи полиморбидным кислотозависимым заболеванием, имеет многофакторное формирование на фоне дисфункции антирефлюксного барьера, нарушения пищевого транзита, клиренса, а также расстройства автономной нервной системы.

Из всех факторов риска развития ГЭРБ у лиц старше 60 лет наиболее значимыми являются: ГПОД и регулярный прием лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС и предрасполагающих «стареющий» пищевод к повреждению [26].



ЛИТЕРАТУРА

- Лазебник Л. Б. Диагностика и лечение ГЭРБ у пожилых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. *Специальный выпуск*, 2004, 5: 16-20.
- Янова О. Б. Современное понимание патофизиологических аспектов ГЭРБ и подходы к ее фармакотерапии. *Врач*, 2013, 3: 41-45.
- Шишко В.И., Петрулевич Ю.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-физиологические особенности пищевода, факторы риска и механизмы развития (обзор литературы, часть 1). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2015, 1(49): 19-25.
- Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T, Fox M. Age-related changes gastroesophageal junction, esophageal motility and severity of GERD. *Clinical gastroenterology and Hepatology*, 2012, 5(2): 73-80.
- Ferrioli E, Olivera RB, Matsuda NM et al. Aging, esophageal motility, and gastroesophageal reflux. *Amer. Geriatr. Soc.*, 1998, 46: 1534-1537.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consilium medicum*, 2013, 15(8): 30-34.
- Hirani V. Generalized and abdominal are important risk factors for chronic diseases in older people: Results from a nationally representative survey. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2011, 15(6): 469-478.
- Van Oostrom SH, Pikavet HC, van Gelder et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices. *BMC Public Health*, 2012, 12: 715-717.
- Зверева С.И. Клинические варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский альманах*, 2012, 1: 34-38.
- Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101: 229-233.
- Cremonini F, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2006, 18: 987-994.
- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q et al. Obesity: a challenge to esophagegastric junction integrity. *Gastroenterology*, 2006, 130: 639-649.
- Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Современные представления о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*, 2011, 382.
- Трухманов А.С. Клинический калейдоскоп: что дает возможность качественно вести полиморбидных пациентов в современных условиях. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 50: 56-58.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *РЖГТК*, 2010, 20(2): 13-19.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и соавт. Больной с изжогой: тактика врача общей практики. *Лечащий Врач*, 2009, 7: 5-8.
- Гончаренко А.Ю. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных пожилого возраста: автореферат. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2007.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Никифоров П.А., Шулушова А.Г. Распространенность катарального и эрозивного эзофагита по данным эзофагогастроуденоскопии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2008, 2(3): 73.
- Джулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Под редакцией проф. В.В. Чернина. Тверь. 2010: 88-90.
- Лазебник Л.Б., Котельникова А.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д. Табакокурение у пожилых пациентов с хроническими болезнями органов пищеварения. *Клиническая геронтология*, 2011, 17(1-2):18-22.
- Белявцева Е.В. Оценка клинической и фармакоэкономической эффективности антацидов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2011.
- Васильев Ю.В. Табакокурение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические аспекты. *Consilium Medicum*, 2011, 13(8): 5-8.
- Бордин Д.С. Алгоритм ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Человек и лекарство*, 2011, 2: 326-38.
- Погромов А.П. Принципы терапии ГЭРБ у больных с ИБС и АГ. *РМЖ*, 2011, 19(17): 1072-1074.
- Онучина Е. В. Клинические проявления, факторы риска и эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Красноярск. 2011. 41 с.
- Шоломицкая И.А., Капралов Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых. XI съезд НОГР. Тезисы докл. М.: ЦНИИ гастроэнтерологии. 2011: 61-63.