



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ  
РЫНКЕ РОССИИ  
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ  
УСПЕШНЕЕ!



МЕДИЦИНСКИЙ  
СОВЕТ

2016 | № 19

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В  
П  
О  
Л  
И  
К  
Л  
И  
Н  
И  
К  
Е

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №19 (2016) • В ПОЛИКЛИНИКЕ

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

www.remedium.ru

# Твое горло - твоя сила.

www.septolettotal.ru



Первая комбинация антисептика с местным НПВС\* для комплексного лечения **боли в горле:**

- Устраняет боль в горле
- Снимает воспаление
- Уничтожает причину инфекции

\* по данным ГРЛС на 12.10.2015 (НПВС - нестероидное противовоспалительное средство)

www.krka.ru

Рег. номер: ЛП-002981

## Септолете® TOTAL



Наши инновации и опыт –  
залог эффективных  
и безопасных препаратов  
высочайшего качества.

Имеются противопоказания. Перед применением  
ознакомьтесь с инструкцией.

## ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



### «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

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

**Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.**  
**Подписка на I полугодие 2017 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](http://www.remedium.ru), [www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro),  
на выставках и семинарах,  
e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

СЧЕТ № МС/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2017 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 <u>Т.В. Косарева</u> (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](http://WWW.MED-SOVET.PRO)

# 2017



**ЯНВАРЬ**

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
52							1
01	2	3	4	5	6	7	8
02	9	10	11	12	13	14	15
03	16	17	18	19	20	21	22
04	23	24	25	26	27	28	29
05	30	31					

**ФЕВРАЛЬ**

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
05			1	2	3	4	5
06	6	7	8	9	10	11	12
07	13	14	15	16	17	18	19
08	20	21	22	23	24	25	26
09	27	28					

**МАРТ**

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
09			1	2	3	4	5
10	6	7	8	9	10	11	12
11	13	14	15	16	17	18	19
12	20	21	22	23	24	25	26
13	27	28	29	30	31		

**АПРЕЛЬ**

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
13						1	2
14	3	4	5	6	7	8	9
15	10	11	12	13	14	15	16
16	17	18	19	20	21	22	23
17	24	25	26	27	28	29	30

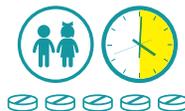
## Эргоферон

Лечение ОРВИ и гриппа (с 6 месяцев)

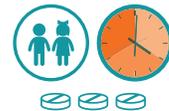


ЛСР 007362/10

**Первые 2 часа**  
Каждые 30 минут по 1 таблетке всего 5 таблеток

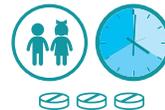


**В течение дня**  
Через равные промежутки времени еще 3 таблетки



### СО ВТОРОГО ДНЯ

До выздоровления По 1-й таблетке 3 раза в день



## МАЙ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
18	1	2	3	4	5	6	7
19	8	9	10	11	12	13	14
20	15	16	17	18	19	20	21
21	22	23	24	25	26	27	28
22	29	30	31				

## ИЮНЬ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
22				1	2	3	4
23	5	6	7	8	9	10	11
24	12	13	14	15	16	17	18
25	19	20	21	22	23	24	25
26	26	27	28	29	30		

## ИЮЛЬ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
26						1	2
27	3	4	5	6	7	8	9
28	10	11	12	13	14	15	16
29	17	18	19	20	21	22	23
30	24	25	26	27	28	29	30
31	31						

## АВГУСТ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
31		1	2	3	4	5	6
32	7	8	9	10	11	12	13
33	14	15	16	17	18	19	20
34	21	22	23	24	25	26	27
35	28	29	30	31			

## Ренгалин

Лечение любого вида кашля (с 3-х лет)



Таблетки ЛСР 006927/10  
Раствор ЛП 002790

### Лечебная схема приема

По 1-2 таблетке 3 раза в день



или по 1-2 чайной ложке 3 раза в день



## СЕНТЯБРЬ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
35					1	2	3
36	4	5	6	7	8	9	10
37	11	12	13	14	15	16	17
38	18	19	20	21	22	23	24
39	25	26	27	28	29	30	

## ОКТАБРЬ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
39							1
40	2	3	4	5	6	7	8
41	9	10	11	12	13	14	15
42	16	17	18	19	20	21	22
43	23	24	25	26	27	28	29
44	30	31					

## НОЯБРЬ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
44			1	2	3	4	5
45	6	7	8	9	10	11	12
46	13	14	15	16	17	18	19
47	20	21	22	23	24	25	26
48	27	28	29	30			

## ДЕКАБРЬ

	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
48					1	2	3
49	4	5	6	7	8	9	10
50	11	12	13	14	15	16	17
51	18	19	20	21	22	23	24
52	25	26	27	28	29	30	31

## Анаферон детский

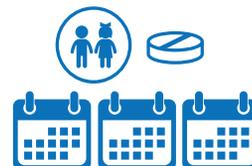
Профилактика ОРВИ и гриппа (с 1-го месяца жизни)



PN 000372/01

### Профилактическая схема приема

По 1 таблетке 1 раз в день, 1-3 месяца





# Эргоферон

**Мощный противовирусный препарат с противовоспалительным и антигистаминным эффектами, с изученным механизмом действия и высоким уровнем доказательности<sup>1</sup>**

-  Быстрый клинический результат уже с первого дня терапии ОРВИ и гриппа<sup>2</sup>
-  Активен в отношении основных респираторных вирусов<sup>3</sup>
-  Снижает потребность в симптоматической терапии в 2 раза<sup>4</sup>
-  Разрешен к применению у детей с 6-ти месяцев<sup>3</sup>



Рег. № 007362/10



ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»  
Россия, 127473, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9  
Тел./факс: (495) 276-15-71, [www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)

Реклама. Информация для специалистов

1. <https://clinicaltrials.gov>, <http://grls.rosminzdrav.ru>  
2. Н.А. Геппе, Е.Г. Кондюрина, Антибиотики и химиотерапия, 2014, 59; 5—6  
3. На основе инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон  
4. А.Л. Заплатников, Е.Г. Кондюрина, Детские инфекции 2015, №3

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



**МЕДИЦИНСКИЙ  
СОВЕТ** ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

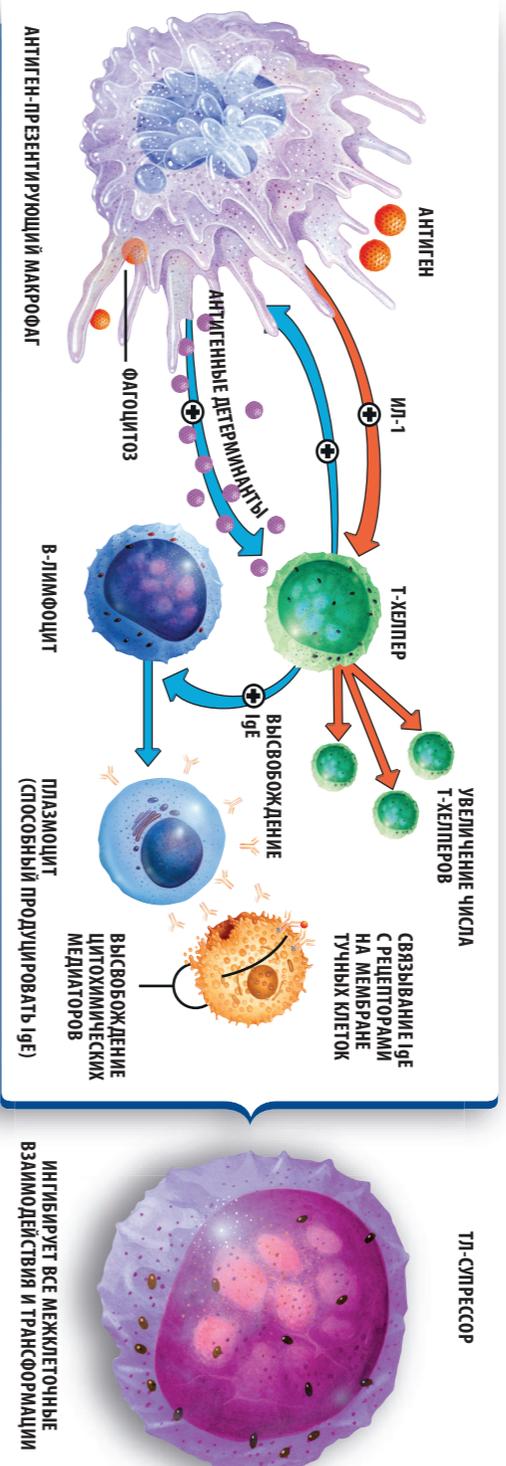


СПЕЦПРОЕКТ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» И РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РАКИ)

# АЛЛЕРГИЯ

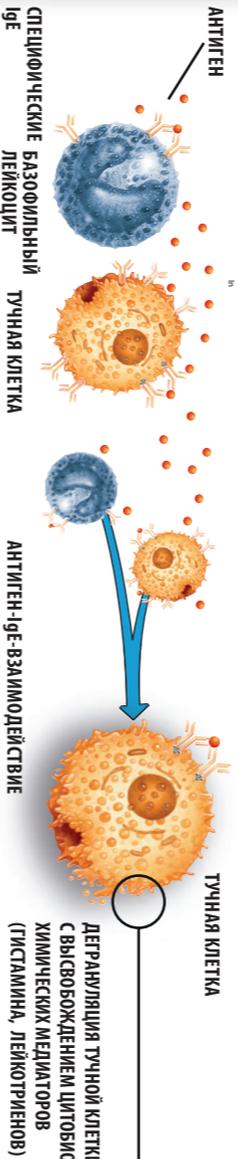
Термин **АЛЛЕРГИЯ** отражает гиперчувствительность организма к специфическому антигену, проявляющаяся в чрезмерной на него реакции. Она возникает вследствие контакта аллергена с иммуноглобулином E (IgE). В результате этого взаимодействия возникает каскад множественных биохимических реакций в тучных клетках и базофилах, приводящий к высвобождению провоспалительных цитокинов.

**АНТИГЕН** – это субстанция, вызывающая синтез антител и развитие специфического иммунного ответа. Те антигены, которые провоцируют появление аллергической реакции, называются аллергенами (например, аэроаллергены, лекарственные препараты, пищевые продукты, паразиты и ряд веществ, приводящих к контактной аллергии). Немедленный иммунный ответ начинается с фагоцитоза антигена макрофагом (антиген-презентирующей клеткой). В результате на нем появляются «антигенные детерминанты» – субстанции, распознающие Т-лимфоцит-хелпер (Тх). Тх взаимодействуют с макрофагами и В-лимфоцитами (Вл). Контакт Тх с Вл приводит к трансформации последнего в плазматическую клетку, способную продуцировать антиген-специфические IgE. Супрессорные Тл способны прерывать описанные выше межклеточные взаимодействия и трансформацию Вл. При аллергических реакциях популяция Тл-супрессоров уменьшается.



## ПОВТОРНЫЙ КОНТАКТ САНТИГЕНОМ

Повторный контакт сенсибилизированного субъекта с антигеном приводит к взаимодействию антиген-IgE и формированию более быстрого ответа, чем при первом контакте.



## ЭФФЕКТЫ МЕДИАТОРОВ

**КОЖА:** химические медиаторы (гистамин, брадикинин) вызывают зуд, шелушение олек и покраснение кожи, что приводит среди прочих проявлений к возникновению экземы, пруриго, везикул, дерматита.

**БРОНХИ:** бронхоспазм и увеличение секреции слизи вызывают появление кашля, хрипа, формирование слизистых пробок, характерных для бронхальной астмы.

**НОС:** слизистая оболочка носа расширяется, соседние слизистые оболочки носа являются отек и гиперсекреция слизи, в результате появляются чихание, зуд в носу, водянистые выделения из носа, характерные для ринита.

**ГЛАЗА:** расширение сосудов конъюнктивы, приводит к покраснению глаз, зуду и слезоточивости.

## ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ МЕДИАТОРЫ И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНЫ-МИШЕНИ

В развитии аллергических реакций участвуют как первичные (гистамин, гепарин, триптаза, кининогеназа, ЕСF-A, РМН-СF, РАФ), так и вторичные медиаторы (лейкотриены С4, Д4, Е4, простагландины D2, E1, E2, F2a, I2, тромбоксан В2). После высвобождения они достигают органов-мишеней, вызывая характерные для каждого из них симптомы.

### ПЕРВИЧНЫЕ МЕДИАТОРЫ

**Гистамин:** вызывает расширение сосудов, бронхоспазм, повышает проницаемость капилляров, увеличивает секрецию слизи. Воздействует на H1- и H2-гистаминовые рецепторы  
**Гепарин:** антикоагулянтное действие  
**Триптаза:** обладает протеолитическим действием, участвует в активации С3 Кининогеназа: продукция вазодилатирующих кининов (например, брадикинина)  
**ЕСF-A:** фактор хемостаза эозинофилов при анафилактических реакциях  
**РМН-СF:** фактор хемостаза полиморфноядерных клеток  
**РАФ:** фактор активации тромбоцитов

### ВТОРИЧНЫЕ МЕДИАТОРЫ

**Лейкотриены С4, Д4, Е4:** медленно реагирующая субстанция анафилактики, имеет более мощное и продолжительное сосудорасширяющее и бронхоконстрикторное действие, чем гистамин  
**Простагландины E1 и E2:** оказывают сосудорасширяющее и бронхорасширяющее действие  
**Простагландин F2a:** бронхоконстрикторное действие  
**Простагландин I2:** обладает ангиопротективным действием за счет нарушенной агрегации тромбоцитов  
**Тромбоксан A2, В2:** усиливают агрегацию тромбоцитов

### ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления и данные анамнеза позволяют выставить диагноз. Дополнительные методы обследования: лабораторные и кожные тесты позволяют подтвердить диагноз.

### ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Важным фактором является устранение контакта с установленным аллергеном. Однако, если это не представляется возможным и возникают симптомы аллергии, необходимо назначить адекватную медикаментозную терапию. Обычно используются антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток. Выбор терапии осуществляется лечащим врачом, основываясь на выраженности симптомов у пациента.

### ВОЗМОЖНЫЕ АНТИГЕНЫ

Аэроаллергены  
 Клеши домашней пыли (синтетические ткани, волосы, перья, продукты жизнедеятельности клещей)  
 Пыльца растений (пыльца злаковых трав, например овсяница, пырей и др.)  
 Споры плесневых грибов (cladsporium, penicillium, aspergillus)  
 Аллергены животных (перхоть, слюна)  
 Аэрозоли  
 Продукты, попадающие внутрь организма  
 Пищевые продукты (яйца, рыба, морепродукты, молочные продукты)  
 Пищевые добавки (красители, подсластители, консерванты)  
 Лекарственные препараты (витамины, антибиотики, противовоспалительные средства)  
 Контактные аллергены (клеи, металлы, средства для местного использования, косметика)  
 Прививка или инъекционные продукты (противоядия, гормоны, анестетики, контрастные вещества)



диметинден, капли, 1 мг/мл  
 диметинден, гель, 0,1%

[www.fenistil.ru](http://www.fenistil.ru)

**Единственные антигистаминные средства, разрешенные к применению у детей с одного месяца жизни.\***

- Капли**
- Применяются для симптоматического лечения аллергических заболеваний, а также при развитии пищевой аллергии.
  - Легко и удобно дозировать; имеют приятный вкус.
  - Профилактика и лечение аллергии.
- Гель**
- Помогает снять зуд аллергического происхождения.
  - Обладает местноанестезирующим и легким охлаждающим эффектом.
  - Лечение аллергии.

Исследования эффективности и безопасности проводились в соответствии с международными стандартами. Препараты Fenistil имеют статус «Лекарства первой необходимости» и являются препаратами выбора для лечения аллергии у детей с одного месяца жизни. Fenistil имеет статус «Лекарства первой необходимости» и является препаратом выбора для лечения аллергии у детей с одного месяца жизни. Fenistil имеет статус «Лекарства первой необходимости» и является препаратом выбора для лечения аллергии у детей с одного месяца жизни.

Препараты Fenistil имеют статус «Лекарства первой необходимости» и являются препаратами выбора для лечения аллергии у детей с одного месяца жизни. Fenistil имеет статус «Лекарства первой необходимости» и является препаратом выбора для лечения аллергии у детей с одного месяца жизни. Fenistil имеет статус «Лекарства первой необходимости» и является препаратом выбора для лечения аллергии у детей с одного месяца жизни.



**РЕМЕДИУМ** ООО «Группа Вивадиум»  
 «Алvaro Health Solutions», 2016  
 на территории РФ лицензия  
 ООО «Группа Вивадиум»  
**gsk** АО «Гардаскинкайя Холдер»,  
 Промышленная зона Д-10,  
 +7 (495) 777-88-50

\* В форме капель, в форме геля, ГРЭС, март 2014 г.



# Фенистил® – против аллергии



- Разрешены к применению с одного месяца жизни
- Помогают снять симптомы при различных проявлениях аллергии
- Можно давать детям неразведенным с ложечки, добавлять в бутылочку с теплым питанием

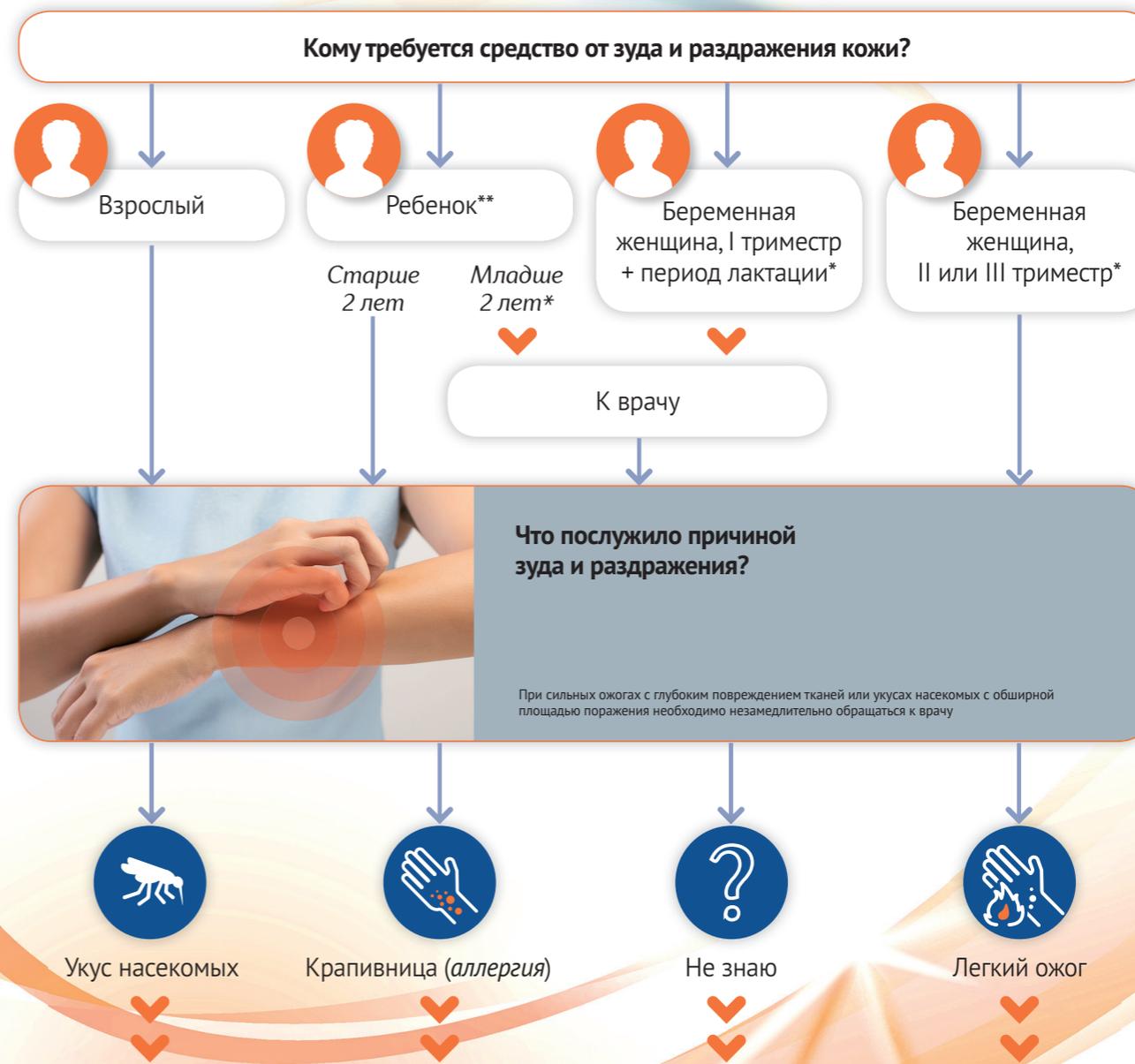


АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»  
123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10.  
Тел.: 8 (495) 777 98 50  
ПН№011663/01 от 01.04.2011  
CHRU/CHFENI/0039/16

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

## Алгоритм выбора средства от кожного зуда



**ФЕНИСТИЛ**  
гель или эмульсия



Рекомендуется ознакомиться с инструкцией и проконсультироваться со специалистом, особенно если симптомы сохраняются дольше 1 недели

\* Возможно применение у детей с 1 месяца до 2-х лет, а также в первый триместр беременности и период лактации только после консультации с врачом.  
\*\* Не следует применять на обширных участках кожи, кормящим матерям не следует наносить препарат на соски молочных желез.

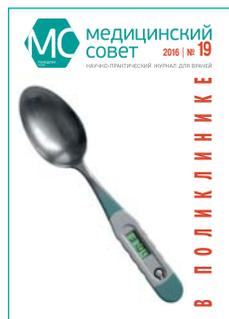


Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50  
РУ П №011663/02 от 01.04.2011 (гель); ЛП-000794 от 03.10.2011(эмульсия); П №011663/01 от 01.04.2011 (капли)

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлаксосмитКляйн». Компания «ГлаксосмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Реклама



№19 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

**■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ** ..... 4

**■ КАРДИОЛОГИЯ**

**А.А. СИМАКОВ, М.И. ПАНИНА**  
Новые возможности лечения больных с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией ..... 6

**М.Г. БУБНОВА**  
Ключевые положения новых (2016 год) европейских рекомендаций по управлению дислипидемиями и комментарии ..... 12

**Н.А. ДЖАИАНИ**  
Оптимальный выбор комбинации препаратов в лечении артериальной гипертензии. Фокус на сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция ..... 22

**■ НЕВРОЛОГИЯ**

**А.В. АНДРЮЩЕНКО, Ю.А. ШУЛЯК**  
Алкогольная зависимость и депрессия: подходы к диагностике и лечению ..... 28

**Е.А. АНТИПЕНКО, А.В. ГУСТОВ**  
Хроническая ишемия головного мозга. Современное состояние проблемы ..... 38

**Г.Н. БЕЛЬСКАЯ, Е.И. ЛУЗАНОВА, Д.А. СЕРГИЕНКО, С.Б. СТЕПАНОВА, Л.Д. МАКАРОВА**  
Комплекс витаминов группы В в лечении неврологической патологии ..... 44

**■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР, АЛЛЕРГОЛОГИЯ**

**М.В. ЛЕОНОВА, А.С. ДВОРНИКОВ, П.А. СКРИПКИНА, О.В. МИНКИНА, Т.А. ГАЙДИНА**  
Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. Обзор современных рекомендаций ..... 48

**А.В. ГУРОВ**  
Современные возможности купирования воспаления в ротоглотке ..... 58

**О.А. ЦВЕТКОВА**  
Противовоспалительная терапия фенспиридом у больных с патологией верхних и нижних дыхательных путей ..... 66

**■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

**Е.И. САС, Ю.П. УСПЕНСКИЙ**  
Возможности многоцелевой терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта ..... 71

**О.В. ШАМШЕВА**  
Анаферон детский: эффективность и безопасность терапевтического и профилактического применения при острых кишечных вирусных инфекциях. Обзор литературы ..... 74

**Д.И. ТРУХАН, И.А. ГРИШЕЧКИНА, Н.А. БЫХОВЦЕВ**  
Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств ..... 82

**В.И. СИМАНЕНКОВ, Е.А. ЛУТАЕНКО, А.А. НИКОГОСЯН**  
Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Литературный обзор ..... 88

**■ ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Г.Б. ДИККЕ**  
Роль магния при физиологической беременности: контраверсии и доказательства ..... 96

**И.А. ДЬЯКОВ**  
Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний ..... 103

**■ УРОЛОГИЯ**

**А.О. ВАСИЛЬЕВ, А.В. ГОВОРОВ, Г.Р. КАСЯН, Д.Ю. ПУШКАРЬ**  
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: возможность применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа ..... 109

**■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

**Н.Б. ЛАЗАРЕВА**  
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: взгляд клинического фармаколога ..... 114

**А.Ф. ВЕРБОВОЙ, А.В. ПАШЕНЦЕВА, Ю.А. ДОЛГИХ, А.С. ОСИНА, Л.А. ШАРОНОВА**  
Сердечно-сосудистая безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа ..... 122

**Ю.А. СОРОКИНА, О.В. ЗАНОЗИНА, Л.В. ЛОВЦОВА, А.В. ЗАНОЗИН**  
Фармакоэкономическое обоснование приемлемости генотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа при применении препарата метформин ..... 126

**■ СТОМАТОЛОГИЯ**

**Ю.Л. ОСИПОВА, Н.В. БУЛКИНА**  
Оптимизация комплексной терапии хронического генерализованного катарального гингивита ..... 131

**Л.Ю. ТРУХАН, Д.И. ТРУХАН**  
Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения ..... 134

**С.Б. УЛИТОВСКИЙ**  
Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонтита ..... 138

**■ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**

**Е.В. ЯНИ, К.Е. СЕЛИВЕРСТОВА**  
Особенности течения аденовирусной офтальмоинфекции у пациентов с системной аллергией ..... 142

**■ ПРАКТИКА**

**А.В. РОДИОНОВ, М.А. ГАБИТОВА**  
Гиперхолестеринемия: двенадцать мифов в практике интерниста ..... 145

**И.В. НЕХАЕВ, А.В. СЫТОВ, С.В. ЛОМИДЗЕ**  
Энтеральное питание после расширенных и комбинированных оперативных вмешательств в онкохирургии ..... 150

**■ ДИССЕРТАНТ**

**Э.В. ШИХИРМАН, К.В. ПУЧКОВ**  
Результаты лапароскопического бандажирования желудка ..... 156

**Е.Э. ВИДЯКИНА, С.В. МАЛЬЧИКОВА**  
Изучение типичной практики ведения больных хронической обструктивной болезнью легких на стационарном этапе ..... 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 последилового 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.**, член-корр. РАН, 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 последилового 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 последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии  
**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ  
**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Прилепская В.Н.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ  
**Рахин 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 последилового образования  
**Шестакова М.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ  
**Шляхто Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова  
**Явелов И.С.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

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

**Тел./факс:** (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).  
**Для корреспонденции:** Россия, 105082, Москва, а/я 8. [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [med-sovet.pro](mailto: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 23 декабря 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

**ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»**

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. 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](mailto: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!

Предлагаемый вашему вниманию политематический номер журнала «Медицинский совет» выходит в преддверии Нового года. В уходящем году редакция старалась публиковать материалы, отражающие современное состояние медицинской науки как в России, так и за рубежом: рекомендации и стандарты по оказанию помощи в различных направлениях медицины, алгоритмы диагностики и лечения заболеваний, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, оригинальные клинические исследования и многое другое.

Особое внимание мы уделяли вопросу непрерывного медицинского образования. Международный опыт и совершенствование медицинских знаний позволяют врачам любых специальностей во всех регионах страны постоянно повышать уровень своего самообразования на страницах нашего журнала.

Общеизвестно, что на врачах поликлинического звена лежит особая ответственность, ведь им приходится первыми диагностировать и назначать лечение редких заболеваний. И здесь необходимо быть особенно внимательным, так как неправильная постановка диагноза и неверно подобранное лечение, увы, могут привести к печальным последствиям. Вот почему врачам первичного звена требуется постоянно расширять свои профессиональные навыки и повышать уровень медицинского самообразования.

В этом номере мы собрали материалы по наиболее значимым направлениям медицины: кардиологии, пульмонологии, эндокринологии, акушерству и гинекологии и др. Редакция надеется, что статьи, представленные ведущими российскими специалистами, помогут читателям в их нелегкой работе и расширят знания в области медицинской науки, а обсуждение проблем современной медицины будет полезно врачам любых специальностей.

Коллеги! Редакция журнала «Медицинский совет» сердечно поздравляет вас с наступающим Новым годом! Мы желаем вам здоровья, счастья, удачи, успехов в профессиональной деятельности и исполнения всех ваших желаний. Пускай рабочие будни станут для вас интересными и познавательными, а свободное время будет посвящено общению с родными и близкими людьми. Мы надеемся, что и в новом году журнал «Медицинский совет» останется для вас профессиональным советчиком и другом в вашей благородной профессии врача!

**Александр Хитров,**  
шеф-редактор журнала «Медицинский совет»

## РОССИЯНЕ СТРЕМЯТСЯ УЗНАТЬ БОЛЬШЕ О ГОМЕОПАТИИ И ГОТОВЫ ПОЛЬЗОВАТЬСЯ ЭТИМ ВИДОМ ЛЕЧЕНИЯ

В октябре компания ГФК-Русь при поддержке БУАРОН провела исследование отношения россиян к собственному здоровью. Исследование ставило цель определить, насколько различается декларируемое отношение россиян к здоровью и реальная практика заботы о нем. Анализ данных показал, что когда речь заходит о профилактике и лечении заболеваний, жители России склонны балансировать между ответственностью и независимостью. По мнению большинства опрошенных (70%), врача необходимо посещать только в случае серьезных заболеваний или время от времени – раз в год. Более половины (56%) опрошенных периодически ставят себе диагноз самостоятельно. Большая часть респондентов предпочитает устанавливать диагноз и искать методы лечения в интернете, и более 80% из них признают, что следуют найденным рекомендациям. Среди россиян, предпочитающих прибегать к квалифицированной медицинской помощи при недомогании, самыми частыми симптомами стали головная боль, симптомы спортивных и бытовых травм, а также простуды и ОРВИ – с последними врача посещало около 20% респондентов. При выборе препарата для лечения простуды респонденты в первую очередь обращают внимание на качество, стоимость, эффективность препарата и наличие положительных рекомендаций о нем. Информированность о таком виде терапии, как гомеопатия, у россиян сегодня находится на начальном уровне: только 9% из всех опрошенных подтвердили высокий уровень знаний о гомеопатии, не нуждающийся в повышении. Но 66% респондентов демонстрирует намерение узнать больше для понимания, при каких еще заболеваниях можно использовать гомеопатические препараты, или просто в силу отсутствия знания о том, что собой представляет данный вид лечения. У 23% опрошенных это желание основано на позитивном опыте.



## ФЕКАЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИ ВЫГОДНЕЕ ВАНКОМИЦИНА

Трансплантация фекальной микробиоты при терапии рецидивирующей инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, более экономически целесообразна, чем стандартное лечение антибиотиком ванкомицином. При этом новая методика ничуть не хуже, а иногда даже лучше справляется с хронической госпитальной кишечной инфекцией. Ученые из австралийского Квинслендского университета технологий использовали статистическую марковскую модель для сравнения показателя «затраты – эффективность» трансплантации фекальной микробиоты и противомикробной терапии ванкомицином. Авторы выяснили, что назодуоденальная и колоректальная трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) эффективно повышают качество жизни пациентов и способствует сокращению издержек на их лечение. По показателю количества лет с поправкой на ее качество ТФМ превосходит терапию ванкомицином в 1,2–1,4 раза. Согласно подсчетам ученых, если ТФМ станет стандартом лечения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, вместо ванкомицина, то система здравоохранения Австралии сможет экономить более 4 тыс. австралийских долларов (почти 3 тыс. долларов США) на каждом пациенте. В мае 2013 г. Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) заявила о намерении регулировать оборот образцов кала, применяемых для трансплантации, придав им статус лекарства. Однако эксперты выступили против данной инициативы, предложив присвоить образцам кала статус донорской ткани.



## ИСКУССТВЕННАЯ ЭРИТРОЦИТАРНАЯ МАССА СПРАВИЛАСЬ С ПЕРЕНОСОМ КИСЛОРОДА

Группа американских и канадских исследователей разработала искусственные эритроциты, эффективно поглощающие кислород в легких и высвобождающие его во всех органах и тканях. Такую искусственную кровь можно подвергать лиофильной сушке, хранить в виде порошка и при необходимости разводить стерильной водой, что значительно облегчит задачу врачей экстренной медицинской помощи. По оценкам специалистов, около 70% смертей при ранениях во время военных действий происходит в результате шока, вызванного потерей крови, а не из-за несовместимых с жизнью повреждений жизненно важных органов. Более того, только в США ежегодно около 20 000 получивших тяжелые травмы людей погибает от кровопотери еще до поступления в медицинское учреждение. Поиск функциональной искусственной крови ведется уже более 80 лет, однако до сих пор даже самые удачные варианты не обеспечивали должных результатов по двум основным причинам. Более ранние версии связывали кислород в легких, но не могли эффективно высвобождать его в тканях и органах. Второй причиной неудач была непреднамеренная реакция между гемоглобином и оксидом азота – высвобождаемым внутренней оболочкой кровеносных сосудов соединением, обеспечивающим сужение и расширение сосудов. Предлагаемое авторами решение обеих проблем заключается в том, что созданный ими искусственный эритроцит, размер которого равен примерно одной пятой размера обычного эритроцита, изготавливается из очищенного человеческого гемоглобина, после чего покрывается искусственным полимером. Благодаря химическим свойствам полимерного покрытия искусственные эритроциты поглощают кислород в условиях повышенного pH (низкой кислотности) легких и высвобождают его в кислой среде тканей. Полимерное покрытие также предотвращает реакцию между гемоглобином и оксидом азота в кровотоке, что предотвращает сокращение кровеносных сосудов. Помимо этого, благодаря своей иммунологической нейтральности оно обеспечивает возможность переливания искусственной крови всем пациентам независимо от группы крови. Результаты экспериментов на мышах и крысах, при проведении которых 70% крови животного замещали искусственной кровью, подтвердили способность искусственных эритроцитов эффективно доставлять кислород в нуждающиеся в нем ткани. Авторы разработки предупреждают, что даже в случае успешных испытаний их препарат появится в клиниках не раньше, чем через 10 лет.



## ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ ИЗЖОГИ ПРОВОЦИРУЮТ КАМНЕОБРАЗОВАНИЕ В ПОЧКАХ

Итальянские ученые изучили данные почти 200 тыс. участников исследований, у которых первоначально не было камней в почках. Препараты против изжоги и рефлюкса обычно содержат ингибиторы протонной помпы (ИПП) и H2-гистаминовые блокаторы, которые уменьшают производство желудочной кислоты. За более чем 12-летнее наблюдение было выявлено свыше 3 тыс. симптоматических камней в почках. После корректировки по ряду факторов, таких как возраст, раса, индекс массы тела, уровень физической активности, курение, сопутствующие заболевания, использование лекарственных средств, ученые сделали заключение: применение ингибиторов протонной помпы на 12% повышало риск образования камней в почках, использование H2-блокаторов – на 13%. В другом исследовании ученые предположили, что хронические почечные заболевания, которые развиваются после применения ИПП, возникают вследствие неполного выздоровления после перенесенного острого нарушения функции почек. Проанализировав данные более 150 тыс. человек, они обнаружили, что использование ИПП увеличивало на треть риск развития хронической почечной недостаточности. А при использовании H2-блокаторов риск был еще выше – уже на 50%. «Не совсем корректно считать маркером неблагоприятного воздействия на почки почечную недостаточность, – говорит руководитель этого исследования Йан Кси (Yan Xie). – Разумный подход заключается в том, чтобы пациенты, принимающие ИПП, не забывали про физическую активность, следили за функцией почек и с аккуратностью принимали ингибиторы протонной помпы».



## УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ВЫЯВИТ СМАРТФОН

Группа ученых из Университета Калифорнии (University of California – Los Angeles) разработала на основе смартфона автоматизированный диагностический тест на устойчивость к противомикробным препаратам. В настоящее время одна из проблем – невозможность проводить тестирование на чувствительность к противомикробным препаратам в тех регионах, в которых нет доступа к испытательному оборудованию, нет специалистов, умеющих читать диагностические тесты. Новая технология позволит проводить рутинное тестирование на чувствительность к антибиотикам в районах с ограниченными ресурсами. К специальному смартфону подключается устройство, которое имеет пластину с почти сотней лунок для тестирования. Светодиоды освещают образцы, а камера фиксирует изменения светового излучения в каждой лунке с различными дозами антибиотиков и отправляет изображение на сервер для автоматического определения чувствительности к антибиотикам. В течение минуты на смартфон приходят результаты тестирования. Ученые протестировали свое устройство в клиниках Лос-Анджелеса. В ходе клинических испытаний были использованы специальные пластины, приготовленные из 17 антибактериальных препаратов, и 78 образцов, полученных от пациентов. Результаты показали, что точность тестирования на основе смартфона составляет 98,2%. Дополнительным преимуществом этой технологии является возможность изучения роста бактерий в присутствии препарата на более раннем этапе, чем было возможно до сих пор. Благодаря этому пациент раньше обратится к врачу, что в конечном итоге поможет спасти ему жизнь.



**Ботокс®**  
Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин  
Направленное Сенсомоторное Действие

**Allergan**

## Время бесценно. Не упуси момент.



1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голеностопа

Ботокс® – ПН 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айрленд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.  
по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

91002/4110/08

1. Даты одобрения показаний к применению препарата Ботокс® в Российской Федерации

Реклама

А.А. СИМАКОВ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, М.И. ПАНИНА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская МСЧ 2» Минздрава России

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

## С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

**Цель.** Оценить клиническую эффективность новой формы триметазидина для однократного приема в сутки (Депренорм<sup>®</sup> МВ 70) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной стенокардией.

**Материал и методы.** В исследование включены 85 больных с ИБС и стабильной стенокардией. Пациенты рандомизированы в группы приема триметазидина 70 мг однократно в сутки (Депренорм<sup>®</sup> МВ 70) и плацебо в дополнение к стандартной терапии. Исходно, через 1 и 6 мес. у пациентов определялась тяжесть ИБС с оценкой суточной частоты ангинозных приступов, числа потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина, физическая активность методом парных велоэргометров с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы. Дополнительно в группах была проведена оценка показателей антиокислительной системы организма: концентрация основного липидного эндогенного антиоксиданта α-токоферола и внеклеточного антиоксидантного фермента – церулоплазмينا. **Результаты.** В группе с применением в лечении препарата Депренорм<sup>®</sup> МВ 70 1 р/сут, в отличие от группы без триметазидина, увеличилась толерантность к нагрузке, и сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: к 1-му мес. на 51%, к 6-му – на 80%. В группе препарата Депренорм<sup>®</sup> МВ 70 отмечалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес. на 41,3%, через 6 мес. – на 63,4% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем. Депренорм<sup>®</sup> МВ 70 оказал положительное влияние на показатели перекисного окисления липидов. Прием плацебо не отразился на величине исследуемых показателей. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема препарата Депренорм<sup>®</sup> МВ 70 (1 табл. 1 р/сут) у больных стабильной стенокардией.

Применение препарата Депренорм<sup>®</sup> МВ 70 улучшает клиническое течение стенокардии и уменьшает потребность в пролонгированных нитратах.

**Ключевые слова:** стенокардия, ишемическая болезнь сердца, триметазидин, Депренорм<sup>®</sup> МВ 70 мг.

A.A. SIMAKOV<sup>2</sup>, MD, Prof., M.I. PANINA<sup>1</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Establishment Samara Medical and Sanitary Unit 2 of the Ministry of Health of Russia

### NEW POSSIBILITIES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND STABLE ANGINA

**Purpose.** To evaluate clinical effectiveness of a new dosage form of trimetazidine for a single administration per day (Deprenorm MV 70) in patients with ischemic heart disease (IHD) and stable angina.

**Materials and methods.** The study included 85 patients with IHD and stable angina. Patients were randomized in groups of trimetazidine administration 70 mg once per day (Deprenorm MV 70) and placebo in addition to the standard therapy. Initially in 1 and 6 months the gravity of IHD in patients was determined with evaluation of the daily frequency of the angina attacks, the number of nitroglycerin tablet consumed per week, the physical activity by a method of bicycle veloergometries with calculation of the threshold power (TP) and the scope of performed work. Additionally evaluation of the anti-oxidative system of the body was performed in groups: concentration of the major lipid endogenous antioxidant α-tocopherol and extracellular antioxidant enzyme – ceruloplasmin. **Results.** In the group with use in the therapy of the drug Deprenorm MV 70 1 tpd versus the group without trimetazidine the tolerance to stress was increased and the number of nitroglycerin tablets consumed by patients per week was reduced: by Month 1 – by 61.8%, by Month 6 – by 72.5%. In the group of Deprenorm MV 70 drug a statistically significant increase of TP was observed: in 1 month – by 32.3%, in 6 months – by 37.5% versus the initial level. Deprenorm MV 70 had a positive effect on the lipid peroxidation. Placebo administration didn't have any effect on the value of the studied indicators. **Conclusion.** The obtained data testify about reduction of depth and duration of ischemia on the background of Deprenorm MV 70 (1 tablet 1 tpd) administration in stable angina patients.

Application of Deprenorm MV 70 improves the clinical course of angina and increases the anti-angina effectiveness of prolonged nitrates in their long-term use.

**Keywords:** angina, ischemic heart disease, trimetazidine, Deprenorm MV 70 mg.

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза и возможности современной фармакотерапии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной инвалидизации и смертности больных в экономически развитых странах. В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс

в лечении больных ИБС благодаря активному использованию современных лекарственных средств и инвазивных методов лечения [1–3]. Однако уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, по-прежнему остается высоким. Качество жизни таких больных снижено:

наблюдаются значительные ограничения в повседневной жизни из-за возникающих приступов стенокардии [4, 5]. По статистике, в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 48% населения, повышенное кровяное давление вызывает 51% смертей от инсультов и 45% случаев ИБС (по данным Всемирной организации здравоохранения на 2015 г.). ИБС в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн человек. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую деятельность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [2].

ИБС – это патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК). Также в терапии ИБС применяются антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и кардиопротективного действия [4]. Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным методом лечения больных ИБС.

Отсутствие влияния на параметры системной гемодинамики, высокая клиническая и биологическая активность миокардиальных цитопротекторов представляют особый интерес при лечении пациентов с ИБС. При дефиците кислорода в условиях временной или постоянной ишемии миокарда метаболизм глюкозы заканчивается на этапе пирувата, что сопровождается снижением выработки энергии примерно в 20 раз. Кроме того, формируется метаболический ацидоз, приводящий к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и натрия. Усугубляет ситуацию конкурентное окисление жирных кислот в условиях ишемии, исходом которого являются внутриклеточный ацидоз и еще большее накопление натрия и кальция. Возникающие метаболические нарушения в конечном счете приводят к снижению сократимости миокарда и дальнейшему прогрессированию заболевания [4, 6].

Первые попытки оптимизации метаболизма миокарда при ИБС были сделаны более 50 лет назад. Препаратами, призванными улучшить состояние энергообмена миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, стали средства, способствующие потреблению и анаболизму макроэргических соединений (АТФ). Традиционно в данную группу включают витамины группы В (особенно В1, В6, В12 и др.), инозин и инозит (который также считается витамином группы В). Также ранее использовался препарат трифосаденин, оказывающий цитопротективное действие и улучшающий мозговое и коронарное кровообращение [4]. На определенном этапе развития медицинской науки эти препараты были достаточно известны и широко использовались в клини-

ческой практике, однако опыт их клинического применения не содержит доказательной базы эффективности такой терапии.

В середине 1980-х гг. был разработан препарат триметазидин, принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода [7].

Триметазидин легко проникает через клеточные мембраны, т. к. находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях рН. Биодоступность триметазидина – 90%: после приема внутрь он практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гистогематические барьеры, связь с белками плазмы крови – 16%, выводится почками (около 60% – в неизменном виде). Триметазидин блокирует окисление свободных жирных кислот (СЖК), подавляя активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы, тем самым уменьшает образование ацетил-КоА и НАД-Н, способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы путем более «рентабельного» получения энергии – гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы в цикле Кребса) [5, 8]. Избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, в этих условиях направляется на синтез фосфолипидов, что обуславливает мембранопротекторные свойства триметазидина.

***Триметазидин модифицированного высвобождения – единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства***

Основные метаболические эффекты триметазидина включают:

- 1) угнетение окисления СЖК;
- 2) усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ;
- 3) нормализацию трансмембранных ионных потоков;
- 4) уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена;
- 5) уменьшение внутриклеточного ацидоза.

Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов – недоокисленных продуктов обмена, регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда  $\beta$ -окисления СЖК, а также способность триметазидина улучшать обмен мембранных фосфолипидов, снижать пассивную проницаемость мембран и повышать их устойчивость к гипоксическому повреждению в условиях гибернации миокарда проявляется в усилении действия пролонгированных нитратов [5].

Триметазидин рекомендован Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 1997 г. в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения, эти рекомендации ЕОК подтверждены в 2006 и 2013 гг. [6].

Триметазидин модифицированного высвобождения – единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства. Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, АК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [7].

Важным вопросом при лечении больных ИБС является выбор дозирования препарата, режим и длительность его приема. Эра триметазидинов начиналась с дозировки 20 мг, которая применялась 3 р/сут, что было неудобно пациенту. Затем появилась пролонгированная форма МВ 35 мг, которая позволила сократить количество приемов триметазида до 2 р/сут, что повысило эффективность терапии стенокардии. Результаты метаанализа 21 клинического исследования (КИ) применения триметазида с различными торговыми названиями у больных стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) (по базам данных научных медицинских статей Elibrary, PubMed, GoogleScholar и др.) показали, что в 14 (66,7%) исследованиях триметазидин применялся в суточной дозе 70 мг, при этом в 12 КИ из 14 – в дозе по 35 мг 2 р/сут. Данные этого метаанализа позволяют рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении больных ИБС.

В 2013 г. появился инновационный препарат Депренорм® МВ 70 мг. Теперь необходимую суточную дозу, которая введена во все стандарты терапии ИБС, можно применять однократно в сутки.

Депренорм® МВ 70 мг (триметазидин) производится ЗАО «Канонфармапродакшн» – современной компанией новой генерации российских производителей, строящих свой бизнес в соответствии с передовыми тенденциями развития фармацевтического рынка, отвечающими современным стандартам качества. В производстве препарата Депренорм® МВ 70 используется оригинальная матрица модифицированного высвобождения, которая получила Евразийский патент №009810, изготовленная из оптимально подобранных количеств гидрофобных и гидрофильных производных эфиров целлюлозы и производного поливинилпирролидона (коповидона), что позволяет обеспечить пролонгированное высвобождение препарата и стабильно поддерживать эффективную концентрацию в плазме крови в течение суток, а также не превышать рекомендованную суточную дозу – 70 мг. Известно также, что использование коповидонов значительно улучшает биодоступность препарата.

С помощью метода математического моделирования показано, что прием препарата Депренорм® МВ 70 мг 1 р/сут уменьшает кратность снижения концентрации действующего вещества в плазме крови до 1 р/сут вместо 2 р/сут (каждые 12 ч) в случае с препаратом сравнения (триметазидин 35 мг 2 р/сут). Поэтому с фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм® МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазида, будет способствовать более

выраженному клиническому эффекту по сравнению с приемом триметазида 35 мг 2 р/сут и достижению высокой compliance у больных ИБС [5]. Депренорм® МВ позволяет избежать таких проблем, как утреннее снижение антиишемического эффекта препарата, принятого накануне вечером, и, соответственно, снизить риск приступа стенокардии или инфаркта миокарда.

В связи с вышесказанным нам было интересно оценить клиническую эффективность инновационного отечественного триметазида, применяемого 1 р/сут, Депренорм® МВ 70 мг в комплексной терапии с пролонгированными нитратами [9].

***В середине 1980-х гг. был разработан препарат триметазидин, принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода***

В доступной литературе опубликовано достаточно большое количество работ, посвященных усилению эффективности действия основных антиангинальных препаратов (нитратов, БАБ и АК) при лечении стабильной стенокардии в сочетании с триметазидином. Однако, с какими именно группами наиболее выражен этот эффект, не ясно.

В последние годы активно обсуждается роль окислительного стресса в патогенезе различных форм ИБС. Окислительный стресс проявляется нарушением баланса в системе «прооксидант – антиоксидант» в сторону прооксиданта [5]. Вовлечение активных форм кислорода (прооксиданты) в метаболические реакции в условиях недостаточности эндогенной антиокислительной системы (АОС) организма оказывает прямое действие на кардиомиоциты, способствует аритмогенной активности миокарда, активирует прокоагулянтную систему крови, ускоряет деграцию эндотелиального оксида азота, обеспечивающего вазодилатацию, и снижает антиангинальную эффективность нитратов [5, 6, 10]. Патологическими факторами окислительного стресса является гипоксия (ишемия), воспалительная и стрессорная реакция [5]. В связи с этим антиоксидантная коррекция окислительного стресса у больных ИБС представляется очень перспективным направлением в лечении ИБС.

**Цель работы:** изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов и уменьшения окислительного стресса у больных стабильной стенокардией при их комплексном применении с триметазидином.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включено 85 пациентов в возрасте 52–66 лет с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, длительно (более 6 мес.) принимающих пролонгиро-

ванные препараты нитроглицерина (3–4 р/сут).

Критериями включения в исследование являлись: возраст больных до 70 лет, наличие стенокардии напряжения II–III ФК и имеющих противопоказания для назначения БАБ, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие гемодинамически и клинически значимого клапанного порока сердца, наличие иной клинически значимой патологии, способной повлиять на результаты исследования, противопоказаний к приему нитратов. Все больные получали статины, дезагреганты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В качестве основных антиангинальных препаратов назначались нитраты. При наличии признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) пациенты получали дополнительно сердечные гликозиды и диуретики.

Пациенты были разделены на 2 группы методом простой рандомизации. Пациенты основной группы I ( $n = 48$ ) на фоне продолжающейся в прежних дозах терапии нитратами в течение 6 мес. принимали триметазидин (Депренорм® МВ 70, ЗАО «Канонфармапродакшн») в суточной дозе 70 мг 1 р/сут. В контрольную группу II входили 37 больных, принимавших плацебо. Методы обследования включали оценку физической толерантности больного (нагрузочная проба) и выраженности окислительного стресса, которую оценивали по коэффициенту  $K$ . Для расчета коэффициента  $K$  в сыворотке определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): содержание первичных (диеновые конъюгаты – ДК), вторичных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов окисления. Определялись показатели АОС организма: концентрация основного липидного эндогенного антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола (ТФ) и внеклеточного антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП).

У всех больных на фоне приема постоянной суточной дозы пролонгированных нитратов, статинов, иАПФ и дезагрегантов, традиционного образа

жизни и неизменной физической активности методом парных велоэргометрий оценивали физическую толерантность с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы (ВР) на последнем этапе нагрузки, учитывали суточную частоту ангинозных приступов, число потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина. Исходно, через 1 и 6 мес. лечения проводилось суточное холтеровское мониторирование с оценкой частоты, продолжительности периодов ишемии и суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношение суточного количества болевых/безболевых периодов ишемии.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6.0 для Windows. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Достоверность значений оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента для независимых выборок. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Качественные, дискретные количественные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики Майн – Уитни,  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (табл. 1). Обращала на себя внимание высокая частота курения и артериальной гипертонии. В обеих группах наиболее часто определялся II ФК ХСН. Исследование закончили все пациенты обеих групп. Частота побочных эффектов в обеих группах была одинакова и была представлена в основном наличием головной боли.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, у больных ИБС и стабильной стенокардией отмечалась интенсификация процессов ПОЛ (нарастание в плазме крови ДК и МДА) и недостаточность эндогенной АОС (увеличение коэффициента  $K$ , повышение активности ТФ и ЦП).

## Депренорм® МВ 70мг

снижает риск возникновения приступов стенокардии в сравнении с традиционной схемой терапии\*



**ОДИН прием в сутки за счет пролонгированного действия**



**Стабильная концентрация в крови в течение суток**



**Награжден премией «Форсайт Здоровья» в номинации «Социально-значимый препарат» в 2012 году**



Реклама

РУ: ЛП-002091

**КАНОНФАРМА**  
продакшн

www.canonpharma.ru

\* Научно-исследовательский журнал для врачей. Медсовет. Кардиология. №13 2016

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

**Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов**

Показатель	I группа (48 пациентов)	II группа (37 пациентов)
Возраст, годы	66,8 ± 1,39	64,4 ± 1,26
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	10,6 ± 0,9	9,9 ± 1,8
Курение, %	75,7	80,0
Артериальная гипертония, %	78,9	75,3
Сахарный диабет, %	12,0	13,1
ФК ХСН, %		
• II	76,5	68,9
• III	23,5	31,1
Мерцательная аритмия, %	6,1	5,5

Примечание. ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных, отмеченная в ходе исследования, представлена в *таблице 3*. Исходно на

фоне антиангинальной терапии нитратами как в основной, так и в контрольной группе выявлена сниженная толерантность к физической нагрузке (ПМ – 77,6 ± 6,99 Вт и 78,7 ± 5,1 Вт соответственно). При этом в основной и контрольной группах отмечено 9,16 ± 0,48 и 10,7 ± 0,50 эпизода ишемии в сутки соответственно, продолжительностью 867,3 ± 32,10 и 939,7 ± 18,2 с/сут. Суммарный интеграл смещения сегмента ST составил соответственно: 217,4 ± 5,18 и 221,4 ± 6,9 мВ × с/сут. Отношение болевых/безболевых периодов ишемии в сутки в основной группе составило 1,86 ± 0,16, в контрольной – 1,87 ± 0,15. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной антиангинальной эффективности потребляемых больными пролонгированных нитратов.

Анализ результатов исследования показал, что в основной группе больных наблюдалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес. – на 41,3%, через 6 мес. – на 63,4% (p < 0,05 в сравнении с исходным уровнем и при сравнении с контрольной группой по критерию χ<sup>2</sup>). Объем ВР на последнем этапе в основной группе также увеличился: через 1 мес. лечения – на 54,2%, через 6 мес. – на 91,0%. На фоне комбинированной терапии в основной группе отмечено уменьшение частоты

**Таблица 2. Показатели параметров свободнорадикального окисления липидов крови больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК**

Показатель	Норма n = 30	Исходно	Основная группа (Депренорм МВ 70 мг, n = 48)		Контрольная группа (n = 37)	
			Через 1 мес.	Через 6 мес.	Через 1 мес.	Через 6 мес.
ДК D мл/мг	0,66 ± 0,02	1,99 ± 0,07*	1,57 ± 0,05*	0,79 ± 0,03	1,84 ± 0,08*	1,88 ± 0,09*
МДА нмоль/мл	1,28 ± 0,05	2,39 ± 0,05*	2,34 ± 0,06	1,32 ± 0,07	2,33 ± 0,09	2,55 ± 0,08
ТФ мкг/мл мг	3,44 ± 0,11	4,76 ± 0,45*	4,86 ± 0,39*	5,06 ± 0,36*	4,44 ± 0,22*	4,33 ± 0,18*
ЦП мг/100 мл	30,8 ± 2,11	33,6 ± 0,88	36,98 ± 4,12*	38,11 ± 1,22*	44,12 ± 4,89*	43,12 ± 1,3*
Коэффициент K	1,25 ± 0,10	1,98 ± 0,22*	1,54 ± 0,38	1,35 ± 0,21	1,78 ± 0,25	1,84 ± 0,28*

\* Статистически значимые отличия (p < 0,05) показателей от нормы. ДК – диеновый коныюгат; МДА – малоновый диальдегид; ТФ – токоферол; ЦП – церулоплазмин.

**Таблица 3. Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных ИБС на фоне терапии в исследуемых группах**

Показатели	Основная группа (Депренорм МВ 70 мг, n = 48)			Контрольная группа (n = 37)		
	Исходно	Через 1 мес. лечения	Через 6 мес. лечения	Исходно	Через 1 мес. лечения	Через 6 мес. лечения
Эпизоды ишемии, п/сут	9,16 ± 0,48	6,9 ± 0,51*	3,9 ± 0,44*	10,7 ± 0,50	9,5 ± 0,32	8,78 ± 0,42
Длительность ишемии, с/сут	867,3 ± 32,10	401,1 ± 12,9	251,2 ± 18,2*	939,7 ± 18,2	880,4 ± 33,1	714,2 ± 15,9
Депрессия ST, (мВ с/сут)	217,4 ± 5,18	128,4 ± 4,20*	84,86 ± 4,1*	221,4 ± 6,9	199,0 ± 7,9	203,8 ± 6,9
Болевая/безболевая ишемия	1,86 ± 0,16	1,25 ± 0,06*	1,33 ± 0,04*	1,87 ± 0,13	1,79 ± 0,11	1,80 ± 0,22
Потребность в нитроглицерине, табл/нед	10,7 ± 0,39	5,18 ± 0,20*	2,19 ± 0,27*	10,6 ± 1,5	9,70 ± 1,8	9,81 ± 3,9
ПМ, Вт	77,6 ± 6,99	109,1 ± 7,6*	126,3 ± 6,4*	78,7 ± 5,1	88,12 ± 4,54	98,3 ± 5,1
ВР на последнем этапе, Вт/мин	178,4 ± 8,6	275,3 ± 11,9*	340,6 ± 14,5*	167,7 ± 9,8	209,2 ± 9,42	195,6 ± 9,27

\* p < 0,05 в сравнении с исходным значением. ПМ – пороговая мощность; ВР – выполненная работа.

(на 39,6% через 1 мес., на 55,4% через 6 мес.), продолжительности (на 57 и 67,8% соответственно) периодов ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ (табл. 3). В результате 6-месячной терапии в основной группе соотношение числа болевых и безболевых периодов ишемии существенно уменьшилось (на 24,0%;  $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ) и составило  $1,33 \pm 0,04$ . В контрольной группе значение указанного параметра не изменилось ( $1,80 \pm 0,22$ ). За период лечения в основной группе сократилась величина суммарного интеграла депрессии ST за сутки (на 67,1%). В основной группе также сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: через 1 мес. – с  $10,7 \pm 0,39$  до  $5,18 \pm 0,20$  ( $p < 0,05$ ), через 6 мес. – до  $2,19 \pm 0,27$  табл. ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема препарата Депренорм® МВ 70 у больных стабильной стенокардией. Прием плацебо не отразился на величине исследуемых показателей.

Согласно данным, представленным в таблице 2, у всех больных в контрольной и основной группах при поступлении наблюдалось значительное повышение уровня первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ. В последующие сроки наблюдения у больных контрольной группы концентрация ДК возрастает в еще большей степени, как и содержание МДА. Депренорм® МВ 70 мг достоверно снижал ДК и МДА, т. е. снижал выраженность процессов ПОЛ в составе комплексной терапии пациентов основной группы.

Исследование динамики показателей АОС организма показало, что у больных обеих групп наблюдалось достоверное повышение по сравнению с нормой основных эндогенных липидных антиоксидантов – ТФ и ЦП, при этом степень снижения их содержания была достоверно более выражена в группе больных, получавших Депренорм® МВ 70 мг.

При длительном применении нитратов довольно быстро развивается резистентность к проводимой терапии и увеличение дозы препарата при этом существенно ситуацию не изменяет. По современным взглядам, пролонгируемые нитраты оказывают свой вазодилатирующий эффект за счет образовавшегося под их действием экзогенного оксида азота, который вырабатывается эндотелием и затем обеспечивает релаксацию сосудов [1, 4, 11–13]. Также хорошо известно, что при ИБС развитие резистентности к нитратам и нарушение тонуса сосудов связаны с активацией процессов свободнорадикального окисления, приводящих к снижению активности антиоксидантных ферментов. Способность триметазидина уменьшать образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, а также регулировать ключевой этап энергетического метаболизма миокарда –  $\beta$ -окисления СЖК объясняет усиление антиангинальной эффективности пролонгируемых нитратов у больных стабильной стенокардией, принимающих Депренорм® МВ 70 мг.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение инновационного препарата Депренорм® МВ 70 для однократного приема в сутки у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения, принимающих пролонгированные нитраты, увеличивает физическую толерантность, уменьшает ФК стенокардии и предотвращает развитие резистентности к терапии. Депренорм® МВ 70 уменьшает выраженность окислительного стресса у больных ИБС, что проявляется снижением процессов ПОЛ и повышением компенсаторных возможностей эндогенной антиоксидантной системы.

Депренорм® МВ 70 улучшает клиническое течение стенокардии и повышает антиангинальную эффективность пролонгированных нитратов при их длительном применении.



## ЛИТЕРАТУРА

- Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Давыдов Б.В. и др. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда. *Кардиология*, 1989, 7: 53–59.
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 10(6): Приложение 2.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008, 7(6) Приложение 4: 1–42.
- Каган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М.: ВИНТИ. 1986. 136.
- Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной протекции в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский Совет*, 2016, 13: 38–43.
- Kantor P, Lucien A, Kozak R et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circulation Res*, 2000, 17: 580–588.
- Fox K et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2006, 27: 1341–1381.
- Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang, Liming Zhang, Aijun Sun, Yunzeng Zou, Junbo Ge. Дополнительная терапия триметазидином у больных с хронической сердечной недостаточностью. *РФЖ*, 2012, 8(2): 242–250.
- Зентов Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М: Наука. Интерпериодика. 2001, 340.
- Feelisch M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle cells and endothelial cells. *Biochem. Biophys. Commun.*, 1991, 180: 286–293.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестник Росздравнадзора*, 2009, 4.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Матюшин Г.В., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Деев Д.А. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *РФЖ*, 2012, 8(2): 179–184.
- Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*, 2000, 7: 48–61.

# КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВЫХ (2016 год) ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

## ПО УПРАВЛЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЯМИ И КОММЕНТАРИИ

В обзоре представлены основные положения новых рекомендаций Европейских сообществ по управлению дислипидемиями (ДЛП). Сделан акцент на экономическую составляющую профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выделены четыре группы пациентов с уровнями риска от очень высокого до низкого, обозначены целевые значения липидов крови и значимость конкретных липидов и липопротеидов для определения риска, анализа типа ДЛП и целей гиполипидемической терапии. В обзоре рассмотрены показания для назначения статинов и комбинированной гиполипидемической терапии.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, гиполипидемическая терапия, статины.

M.G. BUBNOVA, MD, Prof., State Scientific and Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow  
KEY PROVISIONS OF THE NEW (2016) EUROPEAN GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIAS AND COMMENTS

The review presents main provisions of the new recommendations of the European communities on the management of dyslipidemia (DLP). The emphasis on the economic component of the prevention of cardiovascular disease (CVD) is made, four groups of patients with levels of risk from very high to low, the target values of blood lipids and the importance of specific lipids and lipoproteins to determine the risk, analysis of the DLP type and goals of lipid-lowering therapy are determined. The review considers indications for prescription of statins and combination lipid-lowering therapy.

**Keywords:** cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, statins.

**В** 2016 г. были представлены новые рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского атеросклеротического сообщества (European Atherosclerosis Society, EAS) при поддержке Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR) по управлению дислипидемиями (ДЛП) [1]. В настоящих рекомендациях обсуждаются вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с фокусом на коррекцию атерогенных ДЛП.

В европейских рекомендациях подчеркивается, что ССЗ остаются ведущей причиной смертности. В Европе ежегодно умирает 4 млн человек от ССЗ – более 2,2 млн (55%) женщин и более 1,8 млн (45%) мужчин, хотя в возрасте до 60 лет сердечно-сосудистая смертность преобладает у мужчин [2].

**Стремление к здоровому образу жизни на популяционном уровне экономически более эффективно, чем лекарственная терапия (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B)**

Рекомендации состоят из 12 глав, в которых обсуждаются следующие вопросы: что включает в себя профилактика ССЗ, что такое общий сердечно-сосудистый риск (СС-риск) и как его оценивать, какие липидные параметры в крови следует определять и как их интерпретировать, каковы цели гиполипидемической терапии, каковы немедикаментозные подходы к лечению

ДЛП, какие лекарственные средства применяются при гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (гиперТГ) и при низком уровне холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП), как управлять ДЛП в отдельных группах пациентов, как осуществлять мониторинг гиполипидемической терапии и какова стратегия повышения приверженности пациентов назначаемой терапии.

В представленном обзоре обсуждаются некоторые основные положения Европейских рекомендаций по управлению ДЛП.

### ПОЛОЖЕНИЕ 1: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ

В рекомендациях подчеркивается клинико-экономическая эффективность профилактики ССЗ и важность ее проведения как на популяционном уровне, так и у конкретных индивидуумов, в первую очередь у лиц с высоким риском ССЗ и пациентов с доказанными ССЗ. При этом доказанными экономически эффективными методами является изменение образа жизни, включающее соблюдение принципов здорового питания, повышение физической активности (ФА), отказ от курения, а также снижение факторов риска (ФР), таких как повышенный уровень ХС и артериального давления (АД). **Стремление к здоровому образу жизни на популяционном уровне экономически более эффективно, чем лекарственная терапия (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B).**

Экономическая эффективность профилактики зависит от различных факторов: исходной величины СС-риска, возраста популяции (индивидуума), стоимости лекарства

или других вмешательств, компенсации за выполненные процедуры и выбранной профилактической стратегии. Снижение смертности от ССЗ (более чем наполовину) в последние 30 лет объясняют уменьшением уровней ХС и снижением средних значений АД, а также уменьшением числа курящих [3–5]. Однако этой положительной тенденции частично противостоит наблюдаемое в последнее десятилетие увеличение других ФР – ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Росту абсолютного числа ССЗ также способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста [6].

**В настоящее время для большинства не рекомендуется генотипирование для оценки риска пациента. Этот метод следует рассматривать при диагностике специфических генетических форм гиперлипидемий**

Применение статинов для снижения уровня ХС крови и медикаментозный контроль АД являются экономически эффективными мерами [7–9]. В отчете национальной программы Великобритании (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) указывается, что снижение популяционного СС-риска под влиянием национальной программы Великобритании на 1% способно предупреждать развитие 25 000 случаев ССЗ и сохранять 40 млн евро ежегодно [10]. Вероятно, существенную роль в снижении СС-риска в популяции может сыграть внедрение в практику назначения лицам старше 55 лет комбинированной таблетки («полипилла») [11, 12]. Однако в рекомендациях справедливо указывается на необходимость проведения более масштабных исследований с целью подтверждения реальной эффективности «полипилла» для первичной профилактики.

В рекомендациях подчеркивается важность пожизненного улучшения образа жизни и длительного сохранения пониженных уровней ХС и АД у здоровых лиц, пациентов с доказанными ССЗ или с высоким риском их развития в любом возрасте.

## ПОЛОЖЕНИЕ 2: ОЦЕНКА ОБЩЕГО СС-РИСКА

Величина СС-риска пациента складывается из суммарного влияния разных ФР. Как и в предыдущих европейских рекомендациях определять величину СС-риска предлагается по системе SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Эта система идентифицирует СС-риск у лиц без доказанных ССЗ (т. е. в первичной профилактике). Исключения составляют пациенты с документированными ССЗ, СД 1-го и 2-го типов, очень высоким уровнем индивидуальных ФР, хронической болезнью почек (ХБП), имеющие автоматически очень высокий или высокий СС-риск. Система SCORE включает в себя следующие ФР: уровень общего ХС и АД, статус курения, пол и возраст. Для улучшения оценки риска в электронной системе SCORE (HeartScore) включена концентрация ХС ЛВП.

В рекомендациях-2016, как и ранее, выделяют четыре группы СС-риска:

### Группа очень высокого СС-риска:

■ Доказанные ССЗ: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), коронарная реваскуляризация – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ), другие процедуры реваскуляризации на артериях, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), периферический атеросклероз. К этой группе относят также лиц с документированными признаками атеросклероза, выявленными методами коронарной ангиографии, ультразвукового или томографического исследований.

■ СД с поражением органов-мишеней (ПОМ) (например, с протеинурией) или «большими» ФР (курение, ГХС, артериальная гипертония (АГ)).

■ Тяжелые ХБП: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥10%.

### Группа высокого СС-риска:

■ Заметное повышение одного ФР, в частности общего ХС > 8 ммоль/л (при семейной ГХС) или АД ≥180/110 мм рт. ст.

■ Большинство других пациентов с СД (некоторые пациенты СД 1-го типа могут иметь низкий или умеренный СС-риск).

■ Умеренная степень выраженности ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥5% и < 10%.

### Группа умеренного СС-риска:

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥1% и <5%.

### Группа низкого СС-риска:

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE <1%.

Для пациентов с умеренным СС-риском с целью улучшения его классификации предлагается определять другие метаболические факторы, включая концентрацию аполипопротеина (апо) В, липопротеина (а) (ЛП (а)), триглицеридов (ТГ), высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ). В таблице 1 представлены рекомендации по оценке СС-риска.

К факторам, модифицирующим величину СС-риска, предлагается также относить ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м<sup>2</sup> и абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) ≥94 см для мужчин и ≥80 см для жен-

**Таблица 1. Рекомендации по оценке СС-риска**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общий СС-риск с помощью системы SCORE рекомендуется оценивать у асимптомных лиц старше 40 лет без доказанных ССЗ, диабета, ХБП или семейной ГХС	I	C
Высокий и очень высокий СС-риск определяется у пациентов с доказанными ССЗ, СД, тяжелыми и умеренно выраженными ХБП, высоким уровнем одного ФР, семейной ГХС или с величиной СС-риска по системе SCORE ≥5%	I	C

**Таблица 2. Рекомендации по анализу липидов до начала терапии**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХС ЛНП – первичная цель анализа	I	C
ХС ЛВП – рекомендуется определять	I	C
ТГ – дополнительная информация о риске и выборе терапии	I	C
ХС не-ЛВП – рекомендуется для определения, особенно при высоких ТГ	I	C
Апо В – альтернатива определению ХС не-ЛВП	Ila	C
ЛП (а) – рекомендован для определения в селективной когорте пациентов для уточнения величины СС-риска	Ila	C
Общий ХС – обычно недостаточно для характеристики ДЛП	Ilb	C

щин), низкую ФА, стресс, семейную историю развития ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте < 55 лет у мужчин и <60 лет у женщин, аутоиммунные воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, псориаз и др.), психиатрические нарушения, инъекционное лечение состояния иммунодефицита, фибрилляцию предсердий (ФП), гипертрофию левого желудочка, ХЗБ, синдром обструктивного апноэ.

В настоящее время для большинства не рекомендуется генотипирование для оценки риска пациента. Этот метод следует рассматривать при диагностике специфических генетических форм гиперлипидемий (ГЛП).

**Статины остаются препаратами первого выбора в управлении ДЛП. Подчеркивается, что степень снижения уровня ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между разными статинами**

Россия как страна с высокими показателями сердечно-сосудистой смертности  $\geq 450/100\ 000$  для мужчин или  $\geq 350/100\ 000$  для женщин (согласно статистике ВОЗ в 2012 г.) отнесена к странам высокого СС-риска.

### ПОЛОЖЕНИЕ 3: ОЦЕНКА ЛИПИДНЫХ ПАРАМЕТРОВ

Скрининг липидов крови на выявление ДЛП рекомендуется у всех взрослых лиц в возрасте  $\geq 40$  лет для мужчин и  $\geq 50$  лет для женщин (или в период менопаузы), особенно при наличии других ФР. ХС ЛНП рассматривается как первичная цель липидного анализа для скрининга, оценки СС-риска, диагностики и лечения.

Предлагаемый для внедрения в клиническую практику ХС не-ЛВП отражает общее количество атерогенных липопротеидов (ЛП), включая ЛП, богатые ТГ, и хорошо

соотносится с уровнем аполипопротеина (апо) В. Этот показатель представляет собой разницу между общим ХС и ХС ЛВП и, очевидно, является даже лучшим индикатором риска, чем ХС ЛНП. В таблице 2 представлены рекомендации по анализу липидов крови до начала терапии с целью характеристики ДЛП.

### ПОЛОЖЕНИЕ 4: ЦЕЛИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В новых рекомендациях по управлению ДЛП представлен дифференцированный подход к контролю уровня разных липидов и ЛП в крови, определены цели гиполипидемической терапии и обозначены целевые уровни ХС ЛНП для конкретной величины СС-риска. Липиды и ЛП, рекомендуемые и не рекомендуемые к анализу при выборе цели гиполипидемической терапии, представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Рекомендации для оценки липидов и ЛП в качестве целей гиполипидемической терапии в профилактике ССЗ**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХС ЛНП – рекомендуется как первичная цель терапии	I	A
Общий ХС – может рассматриваться как цель терапии только при невозможности определения ХС ЛНП	Ila	A
ХС не-ЛВП – следует рассматривать как вторичную цель терапии у лиц с гиперТГ, СД и метаболическим синдромом	Ila	B
Апо В – следует рассматривать как вторичную цель терапии, когда это возможно	Ila	B
ХС ЛВП – не следует рассматривать как показатель цели гиполипидемической терапии	III	A
Величина отношения апо В/апоА1 и ХС не-ЛВП/ХС ЛВП – не рекомендованы в качестве определения цели терапии	III	B

Уровень ХС ЛНП по-прежнему рекомендуется в качестве первичной цели гиполипидемической терапии. ТГ не является целью гиполипидемической терапии, за исключением пациентов с высокими ТГ и низким ХС ЛВП. В то же время концентрацию ТГ  $> 1,7$  ммоль/л следует рассматривать как маркер повышенного СС-риска. Уровень ТГ  $> 10$  ммоль/л расценивается как тяжелая гиперТГ, которая ассоциирована с высоким риском развития панкреатита.

Известно, что низкий уровень ХС ЛВП увеличивает СС-риск. В то же время нет четких доказательств, что повышение данного липопротеида снижает СС-риск. Поэтому уровень ХС ЛВП не рекомендуется в качестве цели гиполипидемической терапии в профилактике ССЗ,

но его уровень >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин является маркером низкого СС-риска. Уровень ХС не-ЛВП особенно полезно рассчитывать при отсутствии достижении цели ХС ЛНП и при гиперТГ.

В рекомендации подтверждается, что интервенционная стратегия гиполипидемической терапии основывается на величине СС-риска и уровне ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови. В таблице 4 представлены целевые уровни ХС ЛНП с учетом конкретного СС-риска.

**Таблица 4. Рекомендации по целевому уровню ХС ЛНП**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
<b>Пациент очень высокого СС-риска:</b> ХС ЛНП как цель терапии < 1,8 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛНП в пределах 1,8–3,5 ммоль/л	I	B
<b>Пациент высокого СС-риска:</b> ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛНП в пределах 2,6–5,2 ммоль/л	I	B
<b>Пациент низкого или умеренного СС-риска:</b> ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	Ila	C

В рекомендациях 2016 г. указывается, что связь между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением СС-риска прямолинейная. При любом исходном уровне ХС ЛНП величина снижения относительного риска (ОР) развития ССО остается постоянной. Хотя известно, что при исходно более высоких значениях ХС ЛНП и/или величине СС-риска следует ожидать большее снижение абсолютно-го риска ССО. При этом клиническая польза от снижения уровня ХС ЛНП не зависит от того, с помощью какого класса препаратов достигается это снижение.

В рекомендациях 2016 г. отсутствуют нижние пределы снижения уровня ХС ЛНП, хотя подчеркивается, что снижать ХС ЛНП целесообразно как можно ниже, по крайней мере у пациентов очень высокого СС-риска.

**Рекомендации по достижению вторичной цели гиполипидемической терапии:**

- ХС не-ЛВП – <2,6 ммоль/л при очень высоком СС-риске и <3,4 ммоль/л при высоком СС-риске (при этом цель ХС не-ЛВП калькулируется как цель ХС ЛНП + 0,8 ммоль/л).
- Апо В <80 мг/дл при очень высоком СС-риске и <100 мг/л при высоком СС-риске.

**Цели терапии, направленной на профилактику ССЗ и риска их осложнений, включают также:**

- отказ от курения (в любой форме),
- соблюдение диеты с низким содержанием насыщенного жира,
- достижение и поддержание ИМТ 20–25 кг/м<sup>2</sup> и ОТ < 94 см для мужчин и < 80 см для женщин,
- уровень АД <140/90 мм рт. ст. (уровни АД могут быть ниже у пациентов с СД 2-го типа и у пациентов без СД на антигипертензивной терапии),

■ при СД концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) <7% (<53 ммоль/моль),

■ повышение ФА: 2,5–5 ч умеренной ФА в неделю или 30–60 минут в большинстве дней.

## ПОЛОЖЕНИЕ 5: ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящих рекомендациях позиция статинов в лечении нарушений липидного обмена не только не изменилась, но даже укрепилась. **Статины остаются препаратами первого выбора в управлении ДЛП.** Подчеркивается, что степень снижения уровня ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между разными статинами. Имеются также внутрииндивидуальные вариации в снижении уровня ХС ЛНП на те же самые дозы статина. Плохой ответ на терапию статинами в клинических исследованиях можно объяснить не только низкой приверженностью пациентов терапии, но и мутациями генов, кодирующих метаболизм ХС, транспорт статина и его метаболизм в печени.

В крупном метаанализе СТТ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 000 пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований показано, что каждое снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопряжено с 10%-ным снижением всех случаев смертности и 20%-ным снижением смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) [13]. Риск основных сердечно-сосудистых событий (СС-событий) снижается на 23% и инсульта на 17% на каждый 1 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП.

В таблице 5 представлены рекомендации по лечению ГХС. Современная тенденция в профилактике ССЗ через коррекцию ХС ЛНП – это исходное назначение статина в высокой или максимально переносимой дозе.

**Таблица 5. Рекомендации по лечению ГХС**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Статины в высокой дозе или максимально переносимой дозе для достижения цели	I	A
При непереносимости статинов эзетимиб или секвестранты желчных кислот	Ila	C
<b>При недостижении цели ХС ЛНП</b>		
Комбинация <i>статинов + эзетимиба</i>	Ila	B
Комбинация <i>статинов + секвестранты желчных кислот</i>	Ilb	C
У пациентов с высоким СС-риском при сохранении высокого уровня ХС ЛНП, несмотря на терапию максимальной дозой статина, в комбинации с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статина рассмотреть назначение ингибитора PCSK9	Ilb	C
Примечание. PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.		

Клиническое преимущество интенсивной терапии в снижении риска ССО было продемонстрировано в двух ранее выполненных исследованиях с оригинальным аторвастатином (Липримар): TNT (Treating to New Targets), где у больных с доказанной ИБС ( $n = 10\,001$ ) и уровнем ХС ЛНП  $< 3,4$  ммоль/л сравнивался клинический эффект длительной терапии (4,9 года) двумя дозами аторвастатина – высокой (80 мг) и низкой (10 мг), а также в исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering), оценивающим у больных, недавно перенесших ИМ ( $n = 8\,888$ ), клиническую пользу длительного (4,8 лет) приема аторвастатина в дозе 80 мг (высокая доза) и симвастатина в дозе 20 мг (низкая доза) [14, 15]. В таблице 6 представлены сравнительные эффекты от терапии статинами в двух режимах назначения.

**В новых рекомендациях сделан акцент на целесообразность активного перехода к комбинированной терапии в условиях недостижения цели ХС ЛНП на терапии статинами. В качестве первой линии рассматривается комбинация статина с эзетимибом**

У пациентов с высоким СС-риском и гиперТГ (при уровне ТГ  $> 2,3$  ммоль/л) в качестве препаратов первой линии может рассматриваться назначение статинов (класс IIb, уровень B). Такие статины, как аторвастатин, розувастатин и питавастатин, продемонстрировали заметное снижение уровня ТГ, особенно в высокой дозе при повышенных ТГ. При сохранении уровня ТГ  $> 2,3$  ммоль/л и высокого СС-риска статины рекомендовано комбинировать с

фенофибратом (класс IIb, уровень C). Если уровень ТГ недостаточно снижается посредством статинов и/или фибратов, то можно назначить омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в дозе 2–4 г/день (при хорошей переносимости). У больных с повышенными уровнями ТГ первичной целью является достижение целевого значения ХС ЛНП в соответствии с величиной СС-риска пациента.

Статины способны повышать уровень ХС ЛВП на 5–10%. В новых рекомендациях обозначается позиция, что статины наряду с фибратами могут рассматриваться для повышения низкого уровня ХС ЛВП (класс IIb, уровень B). Эффективность фибратов в повышении уровня ХС ЛВП более заметна у лиц с СД 2-го типа (класс IIb, уровень B).

## ПОЛОЖЕНИЕ 6: КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В рекомендациях четко определена роль терапии, назначаемой на «вершине» статинов, для снижения СС-риска. В новых рекомендациях сделан акцент на целесообразность активного перехода к комбинированной терапии в условиях недостижения цели ХС ЛНП на терапии статинами. В качестве первой линии рассматривается комбинация статина с эзетимибом.

Комбинированная терапия (статин + эзетимиб) особенно показана пациентам с высоким и очень высоким СС-риском, где имеются проблемы с достижением цели терапии на максимально переносимой дозе статина, или при непереносимости высокой дозы статина. В первую очередь это пациенты с семейной ГХС, ОКС, после реваскуляризации миокарда, ХБП, после трансплантации органов, пожилые, а также пациенты других групп.

**Таблица 6. Клиническое преимущество интенсивной терапии (аторвастатин 80 мг) в снижении риска ССО у больных ИБС в рандомизированных исследованиях**

Исследование TNT		Исследование IDEAL	
Клинические исходы	Аторвастатин 80 мг vs Аторвастатин 10 мг	Клинические исходы	Аторвастатин 80 мг vs Симвастатин 20 мг
Уровни ХС ЛНП к концу терапии	2,0 ммоль/л vs 2,6 ммоль/л	Уровни ХС ЛНП к концу терапии	2,1 ммоль/л vs 2,7 ммоль/л
ОР (95%-ный доверительный интервал), достоверность (p)			
Основные СС-события	0,78 (0,69–0,89) p < 0,001	Любое СС-событие	0,84 (0,78–0,91) p < 0,001
Любое коронарное событие	0,79 (0,73–0,86) p < 0,001	Любое осложнение ИБС	0,84 (0,76–0,91) p < 0,001
ИМ нефатальный	0,78 (0,66–0,93) p = 0,004	ИМ нефатальный	0,83 (0,71–0,98) p = 0,02
Инсульт фатальный и нефатальный	0,75 (0,59–0,96) p = 0,02	Реваскуляризация миокарда	0,77 (0,69–0,86) p < 0,001
Госпитализация с первично диагностированной ХСН	0,74 (0,59–0,94) p = 0,01	Заболевания периферических артерий	0,76 (0,61–0,96) p = 0,02

В рекомендациях отражен процесс «осмысления» позиции нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9 в качестве второй линии комбинированной терапии (к статинам, эзетимибу или к комбинации *статин + эзетимиб*).

Особое место в показаниях ингибиторов PCSK9 отводится наследственным нарушениям метаболизма липидов – гомозиготной и гетерозиготной семейной ГХС (СГХС). Пациенты с гетерозиготной СГХС требуют лечения высокими дозами статинов, часто в комбинации с эзетимибом (*класс I, уровень C*). Цель такой терапии – достижение уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, а в присутствии ССЗ < 1,8 ммоль/л (*класс IIa, уровень C*). Если цель не достигнута, то рекомендуется максимально возможное снижение ХС ЛНП с использованием комбинированной терапии (*класс IIa, уровень C*).

Лечение посредством ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у пациентов с ССЗ или с другими факторами высокого СС-риска, семейной историей ИБС в очень молодом возрасте, высоким уровнем ЛП (а) и при непереносимости статинов (*класс IIa, уровень C*). Антитела к PCSK9 недавно были зарегистрированы для лечения больных с СГХС. Показано, что они очень эффективны в снижении ХС ЛНП – в среднем на 60% на «вершине» терапии статинами.

Конечно же, в отношении более широкого применения ингибиторов PCSK9 остаются вопросы, которые связаны с тем, что они пока испытаны в относительно небольших и краткосрочных исследованиях, что достаточно для исследований 3-й фазы, но недостаточно, чтобы оценить отдаленные результаты, побочные свойства. Наконец, высокая стоимость ингибиторов PCSK 9, вероятно, будет фактором, ограничивающим их широкое применение.

## ПОЛОЖЕНИЕ 7: ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ

Статины рассматриваются как первая линия терапии и достижения целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов. При этом хотелось бы остановиться на некоторых отдельных группах пациентов, где назначение гиполипидемической терапии является предметом дискуссии.

**Женщины.** Полезность назначения статинов женщинам в первичной профилактике менее доказана по сравнению с мужчинами. Это обусловлено их более низким риском и меньшим количеством участников в рандомизированных исследованиях. Однако выполненные мета-анализы подчеркивают аналогичный эффект от терапии статинами у женщин и мужчин в первичной и вторичной профилактике. Итак, статины рекомендуются женщинам в качестве средства первичной профилактики при высоком СС-риске и всем пациенткам во вторичной профилактике. Липидснижающая терапия не должна назначаться в период планируемой беременности, в течение беременности и в период кормления ребенка (могут рассматриваться только секвестранты желчных кислот).

**Пожилые.** Статины эффективны у пожилых пациентов с доказанными ССЗ, как и у молодых (*класс I, уровень A*).

Однако в рекомендациях подчеркивается, что из-за коморбидных состояний и изменений фармакокинетики лекарств терапию статинами следует начинать с низких доз и далее титровать до такой же цели, как и у молодых (*класс IIa, уровень C*). Статины в первичной профилактике показаны пожилым при наличии АГ, курении, ДЛП, СД (*класс IIa, уровень B*). В рекомендациях подчеркивается, что данные об эффективности статинов в возрасте 80–85 лет ограничены.

**СД и метаболический синдром (МС).** Атерогенная ДЛП, выявляемая при СД, – один из важных ФР развития ССЗ. При этом первичной целью назначаемой гиполипидемической терапии является коррекция уровня ХС ЛНП посредством статинов. При недостижении цели ХС ЛНП на монотерапии статинами следует переводить пациентов на комбинированную терапию. Пациенты с СД 2-го типа моложе 40 лет с короткой историей сахароснижающей терапии, отсутствием ФР и ПОМ, уровнем ХС ЛНП <2,6 ммоль/л не нуждаются в липидснижающей терапии.

Статины показаны всем пациентам СД 1-го типа с микроальбуминурией и/или ХБП для снижения уровня ХС ЛНП (по крайней мере на 50%) в качестве препаратов первого выбора независимо от исходной концентрации ХС ЛНП (*класс I, уровень C*).

**ОКС и реваскуляризация миокарда.** Для данной категории пациентов доказано рутинное раннее назначение статинов в интенсивном режиме и на длительный срок при отсутствии противопоказаний или истории их непереносимости (*табл. 7*).

**Таблица 7. Рекомендации по гиполипидемической терапии у больных с ОКС и подвергнутых эндоваскулярному вмешательству на коронарных артериях**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Всем пациентам с ОКС инициировать сразу после госпитализации или продолжить терапию статином в высокой дозе вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП	I	A
Если ХС ЛНП не у цели после высокой (переносимой) дозы статина – перейти на комбинацию <i>статин + эзетимиб</i>	IIa	B
Если ХС ЛНП не у цели на высокой дозе статина или в комбинации с эзетимибом – рекомендовать ингибиторы PCSK9 на «вершине» гиполипидемической терапии (монотерапия либо в комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов или противопоказаниях)	IIa	C
Анализ липидов повторить через 4–6 нед. после ОКС для коррекции терапии	IIa	C
Рутинную терапию статинами перед ЧКВ или нагрузочную дозу (при хронической терапии) рассмотреть при элективной ЧКВ и/или при ОКСбпСТ	IIa	A

Впервые о клинической пользе раннего рутинного назначения высоких доз статинов больным ОКС при любом исходном уровне ХС ЛНП стали активно говорить после получения результатов проспективного рандомизированного исследования MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy), где аторвастатин в высокой дозе 80 мг назначался в первые 24–96 ч после развития ОКС [16]. 16-недельная терапия способствовала снижению на 16% ( $p = 0,048$ ) частоты возникновения первичной комбинированной конечной точки (случаев смерти от всех причин, нефатального ИМ, эпизодов остановки сердца с оживлением и повторной ишемии миокарда с ее объективными признаками, требующими срочной повторной госпитализации) и уменьшению на 26% ( $p = 0,02$ ) частоты развития ишемии миокарда, требующей срочной повторной госпитализации.

**Статины рекомендуются женщинам в качестве средства первичной профилактики при высоком СС-риске и всем пациенткам во вторичной профилактике. Липидснижающая терапия не должна назначаться в период планируемой беременности, в течение беременности и в период кормления ребенка**

В рекомендациях указывается, что назначение низких доз статинов при ОКС можно рассмотреть только при высоком риске нежелательных явлений (НЯ) на высокой дозе статинов, в первую очередь у пожилых, пациентов с нарушениями функции печени и почек или при потенциально нежелательных взаимодействиях с сопутствующей терапией.

В новых рекомендациях также подчеркивается, что при ОКС управление липидами и их нарушениями следует рассмотреть в контексте изменения пациентами образа жизни и через их активное участие в кардиореабилитации. Colivicchi F. и соавт. оценивали влияние на клинические события перехода больных, перенесших ОКС, с высокоинтенсивной терапии статинами на терапию умеренной интенсивности в последующие 12 мес. после выписки из стационара ( $n = 1\ 321$ ) [17]. Оказалось, что переключение 42,2% пациентов после ОКС с 80 мг аторвастатина на меньшую дозу или другой статин провоцировало рост концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови и увеличение частоты развития ССО к концу года в 2,7 раза ( $p = 0,004$ ). В то же время участие пациентов в кардиореабилитационных программах содействовало продолжению приема 80 мг аторвастатина (отмечалось повышение приверженности на 36%,  $p = 0,02$ ).

Ранее назначение аторвастатина в дозе 40 мг за 7 дней до инвазивного вмешательства на коронарных артериях пациентам со стабильной стенокардией, не принимавшим статины, в рандомизированном исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) снижало риск повреждения миокарда во время процедуры [18]. Назначение высокой дозы статина пациентам, получав-

шим уже терапию статинами, или нагрузочной дозы статина перед электрокардиограммой (ЭКГ) и/или при ОКС без ST-сегмента достоверно улучшало коронарный кровоток, снижало риск повреждения миокарда и предотвращало ССО [19].

В исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) назначение аторвастатина в дозе 80 мг за 12 часов до ЧКВ с добавлением 40 мг аторвастатина перед процедурой на фоне 600 мг нагрузочной дозы клопидогрела и 100 мг ацетилсалициловой кислоты больным ИМ без подъема сегмента ST с последующим их переходом на прием 40 мг аторвастатина в течение 30 дней сопровождалось снижением риска развития ИМ в 3 раза ( $p = 0,04$ ) и всех ССО (смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация миокарда) в 3,4 раза ( $p = 0,01$ ) [20]. Выполненный в исследовании многофакторный анализ идентифицировал терапию аторвастатином перед инвазивным вмешательством в качестве предиктора низкого риска ССО к 30-му дню (ОР 0,12, 95% доверительный интервал 0,05–0,50,  $p = 0,004$ ) в отличие от терапии бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В рекомендациях также отмечается, что назначение статина до инвазивной процедуры снижает риск контраст-индуцированного повреждения почек [21].

**ХБП.** Пациенты с ХБП 3–5-й стадии имеют высокий и очень высокий СС-риск (*класс I, уровень A*). Статины или комбинация *статинов + эзетимиба* рекомендуются пациентам без гемодиализа (*класс I, уровень A*). У пациентов, получающих статины, эзетимиб или комбинацию *статинов + эзетимиба*, в период гемодиализа отменять гиполипидемическую терапию следует продолжать, особенно при ССЗ (*класс IIa, уровень C*). У пациентов на гемодиализе без ССЗ, обусловленных атеросклерозом, инициировать назначения статина не следует (*класс III, уровень A*). Предпочтение имеют статины, которые элиминируются через печень (аторвастатин, флувастатин, питавастатин).

**Трансплантация органов (сердце, почки).** Статины как первая линия терапии может рассматриваться у пациентов, перенесших трансплантацию органов (сердца, почки) (*класс I, уровень C*). Однако инициировать терапию следует с низких доз и далее осторожно титровать (особенно на терапии циклоспорином). При непереносимости статинов или плохом контроле ДЛП на максимально переносимой дозе статина следует добавить эзетимиб при высоком уровне ХС ЛНП, фибраты при гиперТГ и/или низком ХС ЛВП (*класс IIb, уровень C*).

**В новых рекомендациях подчеркивается, что при ОКС управление липидами и их нарушениями следует рассмотреть в контексте изменения пациентами образа жизни и через их активное участие в кардиореабилитации**

**Заболевания периферических сосудов.** В данную группу заболеваний включены атеросклеротические поражения периферических артерий: сонных, бедренных, мезентериальных, почечных. Часто к этой группе относят пора-



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последних Европейских рекомендациях отчетливо прослеживаются следующие тенденции: приоритет в первичной профилактике (на популяционном уровне) отводится немедикаментозным методам воздействия, проведена детализация скрининга по выявлению ДЛП, определены целевые уровни для гиполипидемической терапии, причем в целом ряде случаев оговариваются возможности использования в качестве целевого уровня значения ХС, не связанного с ХС ЛВП. В области терапии основным средством коррекции ДЛП остаются статины, причем в максимально переносимых дозах, более широко рекомендуется назначение комби-

нированной терапии, в особенности при семейной ГХС или непереносимости статинов, а также назначение принципиально нового класса препаратов – ингибиторов PCSK9, что дает возможность дополнительного снижения ХС ЛНП.

В рекомендациях представлены подходы к коррекции ДЛП в различных группах больных, у которых широкое применение гиполипидемической терапии вызывало дискуссии, вопросы и настороженность во врачебном сообществе. Речь идет о пожилых больных, больных с ХПН, больных с СД и т.д. Хотелось бы надеяться, что появление новых Европейских рекомендаций послужит стимулом к пересмотру Российских рекомендаций (дата их издания 2012 г.) и улучшению клинической практики.



## ЛИТЕРАТУРА

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O., Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings Catriona S. (UK), Ulf Landmesser (Germany), Pedersen TR., Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren MWM, Vlachopoulos Ch, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J*, 2015, 36: 2696-705.
- Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1046-56.
- Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6: 634-642.
- Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerceklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O., Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*, 2013, 13: 1135.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1333-41.
- McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*, 2014, 35: 290-8.
- Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, YeowW, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*, 2007, 11: 1-160, iii-iv.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009, 16: 541-9.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003, 326: 1419.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2006, 68: 679-86.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670-81.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear Ch, Barter P, Fruchart J-Ch, Gotto AM, Greten H, Kastelein, Shepherd J, Wenger NK for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-35.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl Ch, Szarek M, Tsai J. for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437-45.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711-8.
- Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2010, doi:10.1016/j.ijcard.2010.07.006.
- Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 558-65.
- Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 332-9.
- Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1272-8.
- Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med*, 2014, 127: 987-1000.
- Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 44: 287-292.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006, 355: 549-59.

# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

## ФОКУС НА СОЧЕТАНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются актуальной проблемой как национальной, так и мировой практики. Ведущее место среди них принадлежит артериальной гипертензии (АГ) ввиду того, что последняя приобрела характер эпидемии. Медико-социальная значимость АГ обусловлена тем, что данная патология является важнейшим фактором риска основных ССЗ – инфаркта миокарда и мозгового инсульта, определяющих высокую смертность [1].

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, целевое артериальное давление.

**N.A. DJAIANI, MD, Prof., Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University  
OPTIMAL CHOICE OF THE DRUG COMBINATION IN ARTERIAL HYPERTENSION THERAPY. FOCUS AT COMBINATION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND CALCIUM ANTAGONIST COMBINATION**

Currently cardiovascular diseases (CVD) are an urgent problem of national and international practice. The arterial hypertension takes the leading place due to the fact that the disease has acquired the character of epidemics. The medical and social importance of AH is preconditioned by the fact that this pathology is an important risk factors of major CVD – myocardium infarction and brain stroke that predetermine the high mortality rates [1].

*Keywords:* cardiovascular diseases, arterial hypertension, target arterial pressure.

**В**независимой непрерывной связи с частотой сердечно-сосудистых событий при артериальной гипертензии (АГ) находится не только уровень артериального давления (АД), но и наличие сопутствующих факторов риска, которые применяются для оценки общего сердечно-сосудистого риска (табл. 1) [2].

Одновременное наличие повышенного АД и других факторов сердечно-сосудистого риска может взаимоусиливать друг друга и в совокупности дает более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности (табл. 2).

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска основных сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых причин смерти). Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и др.) [3].

У лиц с высоким и очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском, независимо от степени повышения АД, антигипертензивная терапия (АГТ) назначается незамедлительно [2].

Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии, т. к. монотерапия согласно результатам большинства клинических исследова-

ний эффективна у ограниченного числа пациентов. Комбинированную АГТ следует назначать уже на первых этапах лечения АГ ввиду того, что монотерапия в большинстве случаев не обеспечивает адекватный контроль АД (монотерапия может рассматриваться на старте лечения для пациентов с низким или средним риском) [2]. К преимуществам комбинированного лечения, особенно при назначении фиксированной комбинации препаратов, относят: более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с увеличением дозы одного препарата; снижение риска развития побочных эффектов за счет использования более низких доз каждого из компонентов; высокую приверженность больных к соблюдению режима приема препаратов, что обусловлено простотой применения, большей результативностью и лучшей переносимостью терапии [4–6]. При этом имеются требования к рациональным комбинациям препаратов [7]: составляющие комбинацию средства должны иметь не только доказанную клиническую эффективность, но и доказанное влияние на конечные точки; соотношение польза/цена должна быть у комбинированных препаратов не хуже, чем у новых антигипертензивных препаратов (АГП); должны быть проведены полноценные клинические исследования. Комбинированная АГТ должна обладать органопротективным эффектом: вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), уменьшать ремоделирование сосудов, снижать альбуминурию. Комбинированная терапия позволяет также уменьшать побочные действия одного препарата через влияние другого, например, снижение гипокалиемии комбинацией тиазидных диуретиков (ТД)

с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или калийсберегающими диуретиками, купирование отеков, возникающих при лечении антагонистами кальция (АК), добавление иАПФ или диуретиков.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (табл. 3) [2].

**Таблица 1. Факторы риска, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска**

Факторы риска	
<b>Мужской пол</b>	
<b>Возраст</b> (≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин)	
<b>Курение</b>	
<b>Дислипидемии</b> (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена)	
Общий холестерин > 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или	
Холестерин липопротеинов низкой плотности > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или	
Холестерин липопротеинов высокой плотности у мужчин < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл)	
Триглицериды > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	
<b>Глюкоза плазмы натощак</b> 5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл)	
<b>Нарушение толерантности к глюкозе</b> 7,8–11,0 ммоль/л	
<b>Ожирение</b> (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	
<b>Абдоминальное ожирение</b> (окружность талии: ≥102 см у мужчин, ≥88 см у женщин) (для лиц европейской расы)	
<b>Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний</b> (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)	
Субклиническое поражение органов-мишеней	
<b>Пульсовое давление</b> (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт.ст.	
<b>Электрокардиографические признаки ГЛЖ</b> (индекс Соколова – Лайона $SV_1 + RV_{5-6} > 35$ мм; Корнельский показатель $(R_{AVL} + SV_3) \geq 20$ мм для женщин, $(R_{AVL} + SV_3) \geq 28$ мм для мужчин; Корнельское произведение $(R_{AVL} + SV_3) \text{ мм} \times \text{QRS мс} > 2440$ мм х мс)	
<b>Эхокардиографические признаки ГЛЖ</b> [индекс ММЛЖ: >115 г/м <sup>2</sup> у мужчин, >95 г/м <sup>2</sup> у женщин (ППТ)] <sup>a</sup> *	
<b>Утолщение стенки сонных артерий</b> (комплекс интима-медиа ≥ 0,9 мм) или бляшка в брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артериях	
<b>Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной»)</b> > 10 м/с	
<b>Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления</b> < 0,9 **	
<b>ХБП 3-й стадии</b> с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (MDRD-формула) *** или низкий клиренс креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта – Гаулта) **** или рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (формула СКД-EPI) *****	
<b>Микроальбуминурия</b> (30–300 мг/л) или отношение альбумина к креатину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)	
Сахарный диабет	
Глюкоза плазмы натощак ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд и/или	
HbA1c > 7% (53 ммоль/моль) и/или	
Глюкоза плазмы после нагрузки ≥ 11,1 ммоль/л (198 мг/дл)	
Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания	
<b>Цереброваскулярная болезнь:</b> ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака	
<b>ИБС:</b> инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ	
<b>Сердечная недостаточность</b> (2–3-я стадия по Василенко – Стражеско)	
Клинически значимое поражение периферических артерий	
<b>ХБП 4-й стадии</b> с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; протеинурия (>300 мг/сут)	
<b>Тяжелая ретинопатия:</b> кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва	
* Только для формулы, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения, согласно рекомендациям ASE: ИММЛЖ = $0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР^3)] + 0,6 \text{ г} / \text{ППТ} (\text{г/м}^2))$ . При использовании других формул вычисления ММЛЖ, в т. ч. адаптированных для субъектов с повышенной массой тела, используются другие пороговые значения.	
** Определяется как методом ультразвуковой доплерографии, так и с помощью осциллометрических измерителей АД.	
*** $186 \times (\text{креатинин}/88, \text{мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203}$ , для женщин результат умножают на 0,742.	
**** $[88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}] / [72 \times \text{креатинин, мкмоль/л}]$ , для женщин результат умножают на 0,85.	
женщины (возраст/креатинин) ≤62/≤0,7	СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
>62/>0,7	СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
мужчины (возраст/креатинин) ≤80/≤0,9	СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
>80/>0,9	СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA1C – гликированный гемоглобин, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИММЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КДР – конечный диастолический размер, ХБП – хроническая болезнь почек.	

**Таблица 2. Стратификация риска у больных артериальной гипертонией [2]**

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	АГ 1-й степени САД 140–159 или ДАД 90–99	АГ 2-й степени САД 160–179 или ДАД 100–109	АГ 3-й степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Других факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
3 и более фактора риска	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Субклиническое ПОМ, ХБП 3-й ст. или СД	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ССЗ, ЦВБ, ХБП ≥ 4-й ст. или СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание. АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: иАПФ + диуретик, блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик, иАПФ + АК, БРА + АК, дигидропиридиновый АК + бета-блокаторы (ББ), АК + диуретик, ББ + диуретик [2].

**Таблица 3. Препараты, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях [2]**

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ Бессимптомный атеросклероз Микроальбуминурия Поражение почек	БРА, иАПФ, АК АК, иАПФ иАПФ, БРА иАПФ, БРА
Наличие ССЗ, ЦВБ и ХБП	
Предшествующий МИ Предшествующий ИМ ИБС, стабильная стенокардия ХСН	Любые антигипертензивные препараты ББ, иАПФ, БРА ББ, АК Диуретики, ББ, иАПФ, БРА, антагонисты альдостерона БРА, иАПФ, ББ или антагонисты альдостерона (при ХСН) ББ, недигидропиридиновые АК иАПФ, БРА
Мерцательная аритмия пароксизмальная Мерцательная аритмия постоянная Почечная недостаточность/ протеинурия Заболевания периферических артерий Аневризма аорты	иАПФ, АК ББ
Особые клинические ситуации	
Пожилые, ИСАГ Метаболический синдром	БРА, АК, диуретики БРА, иАПФ, АК, диуретики (дополнительно) БРА, иАПФ, АК
Сахарный диабет Беременность	метилдопа, АК (нифедипин), ББ (биспролол, небиволол)

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, АК – антагонисты кальция, ББ – бета-блокаторы, МИ – мозговой инсульт, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям АГП, содержащим два препарата в одной таблетке, в связи с тем, что приверженность к лечению у больных, принимающих фиксированные комбинации, выше по сравнению с больными, использующими свободные комбинации АГП. Комбинации препаратов, рекомендованные для применения при АГ в сочетании с определенными патологическими состояниями, отражены в *таблице 4*.

Следует отметить, что в последние годы ведущие позиции среди комбинаций препаратов для лечения АГ занимает сочетание иАПФ и АК. Бесспорно, иАПФ являются препаратами, которые показаны во многих клинических ситуациях (*табл. 3*). В связи с этим они являются и наиболее назначаемыми. Это обусловлено наличием у данной группы лекарственных средств целого ряда позитивных эффектов. Так, иАПФ тормозят поражение органов-мишеней и способствуют регрессу их патологических изменений [9]. Они доказали свою эффективность в уменьшении степени ГЛЖ, в снижении вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но и у лиц с высоким нормальным и даже нормальным АД [9]. У больных с ИМ и АГ раннее назначение иАПФ, наряду с ББ, уменьшает риск смерти. Обладая метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, иАПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с метаболическим синдромом и СД. Они значительно уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и являются основным компонентом нефропротекции [10–12].

Новые перспективы для комбинации иАПФ + АК открыло исследование ASCOT – крупномасштабное международное исследование, значимое как по масштабности, так и по влиянию на дальнейшую стратегию терапии АГ. В его ветви, посвященной АГТ (ASCOT-BPLA), было показано, что стратегия использования АК (амлодипин) в качестве первой линии терапии с последующим добав-

лением при необходимости иАПФ (периндоприл) предпочтительнее, чем стратегия назначения ББ (атенолол), в качестве стартового препарата с добавлением при необходимости ТД (бендрофлуметиазид) [13]. В исследовании участвовали больные 40–79 лет с АГ и не менее чем с тремя другими факторами сердечно-сосудистого риска. По результатам ASCOT-BPLA стратегия, использующая комбинацию АК + иАПФ, по сравнению со стратегией ББ + ТД, обеспечила снижение общей смертности на 11% ( $p = 0,025$ ), кардиоваскулярной смертности – на 24% ( $p = 0,001$ ), риска инсульта (фатального и нефатального) – на 23% ( $p = 0,0003$ ), осложнений ИБС (включая смерть от ИБС, нефатальный ИМ, процедуры реваскуляризации, обострение стенокардии) – на 13% ( $p = 0,0001$ ), количество новых случаев СД 2-го типа – на 30% ( $p < 0,0001$ ). В группе амлодипин + периндоприл также было отмечено статистически значимое снижение риска нестабильной стенокардии (на 32%), заболеваний периферических сосудов (на 35%), почечной недостаточности (на 15%). При этом преимущества оказались столь выраженными, что исследование было прекращено досрочно. Таким образом, исследование ASCOT-BPLA показало, что у больных с АГ стратегия АГТ, подразумевающая использование дигидропиридинового АК в качестве стартовой терапии АГ (+ иАПФ при необходимости), предупреждает развитие основных сердечно-сосудистых осложнений и снижает смертность по сравнению с более традиционной стратегией, при которой в качестве первой линии терапии применяется ББ, к которому при необходимости добавляется ТД. Результаты ASCOT отчетливо продемонстрировали тот факт, что от избранной стратегии лечения АГ непосред-

ственно зависит дальнейшая динамика сердечно-сосудистого континуума, и подтвердили, что более современные группы АГП (АК и иАПФ) в этом отношении не только улучшают исходы, но и отличаются более высокой безопасностью (в частности, не способствуют риску развития СД в отличие от сочетания ББ и диуретиков).

С данными, полученными в ASCOT, перекликаются результаты исследования ACCOMPLISH [14], в котором сравнивались две антигипертензивные комбинации: *беназеприл + гидрохлоротиазид* (ГХТ) и *беназеприл + амлодипин* (при необходимости к обеим комбинациям добавлялись и другие препараты для достижения целевых уровней АД). Исследование включало более 11 000 пациентов старше 55 лет с АГ и признаками сердечно-сосудистого или почечного заболевания, а также с поражением органов-мишеней. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 3 года. По результатам ACCOMPLISH по уровню снижения АД группы практически не отличались: целевые уровни АД были достигнуты у 78,5% пациентов в группе *беназеприл + ГХТ* и у 81,7% – в группе *беназеприл + амлодипин*. Однако при этом комбинация *беназеприл + амлодипин* эффективнее влияла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. На фоне приема комбинации *беназеприл + амлодипин* по сравнению с комбинацией *беназеприл + ГХТ* отмечалось значительное (на 20%) снижение частоты комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт, необходимость проведения коронарной реваскуляризации, нестабильная стенокардия и случаи реанимации после внезапной смерти) – 9,2% против 11,4% соответственно ( $p = 0,002$ ). Исследование ACCOMPLISH продемонстрировало, что при одном и том же иАПФ (беназеприл) использование в качестве второго АГП АК (амлодипин) благоприятнее отражается на сердечно-сосудистом риске, чем добавление диуретика (ГХТ).

Важно отметить, что как иАПФ, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации. Кроме того, оба класса этих АГП обладают и натрийуретическим действием. Однако механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются [8]. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку, а иАПФ опосредуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Сочетанное применение иАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность лекарственных средств. Например, иАПФ подавляют активность РААС и симпатoadренальной системы, активация которых снижает эффективность АК. Также данная комбинация препаратов уменьшает частоту появления побочных эффектов терапии. Побочные эффекты дигидропиридиновых АК (активация симпатoadренальной системы, периферические отеки) при присоединении к лечению иАПФ не возникают или бывают менее выраженными. Применение АК позволяет уменьшить частоту воз-

**Таблица 4. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов [8]**

Комбинация АГС	Преимущественные показания
ИАПФ + ТД	ХСН; диабетическая и недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
ИАПФ + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
АРА II + ТД	ХСН; недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме иАПФ
АРА II + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме иАПФ
АК + ТД	ИСАГ; пожилые пациенты; ИБС
АК + БАБ	ИБС; атеросклероз сонных и коронарных артерий; тахикардии; ИСАГ; пожилые пациенты; беременность
ТД + БАБ	ХСН; перенесенный ИМ; тахикардии

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТД – тиазидные диуретики, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция, БАБ – бета-адреноблокаторы, МАУ – микроальбуминурия, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

никновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам лечения иАПФ.

Помимо высокой эффективности и хорошей переносимости, совместное применение иАПФ и АК обладает еще одним важным преимуществом – выраженным органопротективным действием, в частности нефропротективным. В этом отношении в первую очередь следует выделить результаты вторичного анализа исследования ACCOMPLISH [15]. При терапии беназеприлом и амлодипином отмечено меньше событий, относящихся к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), чем в группе иАПФ и ГХТ: 113 (2,0%) против 215 (3,7%) соответственно. Это выразилось в снижении риска данной вторичной конечной точки на 48% (отношение риска (ОР) – 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,65;  $p < 0,0001$ ). Комбинация показателей прогрессирования ХБП и общей смертности также оказалась меньше в группе иАПФ и АК: 346 событий (6,0%) против 465 событий (8,1%) в группе иАПФ и ТД (ОР – 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84;  $p < 0,0001$ ). У пациентов с исходной ХБП прогрессирование нефропатии между группами сравнения не достигло значимых статистических различий, а добавление к этой точке сердечно-сосудистой смерти также не привело к статистической достоверности. Анализ остальных вторичных конечных точек показал более медленное снижение скорости клубочковой фильтрации в группе иАПФ и АК, чем в группе иАПФ и ТД ( $p = 0,01$ ). Снижение альбуминурии оказалось более выражено при комбинации иАПФ с диуретиком (на -63,8% против -29,0% в группе иАПФ и АК;  $p < 0,001$ ), в т. ч. и среди больных с исходной ХБП (-26,8% против +2,9% соответственно;  $p = 0,0001$ ). Таким образом, исследование ACCOMPLISH показало, что у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска комбинированная АГТ иАПФ с АК в большей степени замедляет прогрессирование нефропатии, чем комбинация иАПФ и ТД, при сопоставимом снижении АД.

Нефропротективные свойства комбинации иАПФ и АК были продемонстрированы в проспективном рандомизированном исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study), включавшем 2 576 больных старше 50 лет с АГ и ИБС, которых рандомизировали на две группы [16]. Сравнивалась фиксированная комбинация АК верапамила SR (180 мг) и трандолаприла (2 мг) с комбинацией ББ атенолола с ГХТ (25 мг/сут). В обеих группах антигипертензивная эффективность была одинаковой, однако нефропротективные свойства в виде достоверного уменьшения суточной экскреции альбумина с мочой отмечались только при лечении фиксированной комбинацией иАПФ и АК. Обе комбинации одинаково влияли на общую смертность, развитие нефатальных ИМ и инсультов, сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями. Однако комбинированная терапия атенололом с ГХТ привела к повышению риска развития СД 2-го типа, а комбинация верапамила и трандолаприла снижала данный риск.

Таким образом, совместное применение иАПФ и АК приводит к выраженному уменьшению экскреции альбумина и замедляет прогрессирование нефропатии.

Следовательно, данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с гипертонической и диабетической нефропатией. Еще более значимой делает комбинацию этих препаратов тот факт, что данные фармакотерапевтические средства обладают положительными метаболическими свойствами: улучшают углеводный и липидный обмен.

Среди иАПФ при лечении АГ особую позицию занимает эналаприл. Он является одним из наиболее часто назначаемых иАПФ, обладающих, наряду с хорошим гипотензивным эффектом, влиянием на сердечно-сосудистые факторы риска и органопротекцию. Именно на примере эналаприла в клинических исследованиях продемонстрированы протективные эффекты иАПФ. Применение эналаприла приводило к обратному развитию ГЛЖ, которая является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, улучшению структурно-функциональных показателей сердца, замедлению процессов ремоделирования, уменьшению дисфункции эндотелия, регрессу гипертрофии ЛЖ благодаря уменьшению постнагрузки и антипролиферативной активности иАПФ, снижению риска развития ИМ и СД, предотвращению развития диабетической нефропатии, отодвигало у больных ХБП развитие терминальной стадии с необходимостью гемодиализа [17–21]. При назначении эналаприла у больных с СД не только нормализуется АД и уменьшается микро- и макроальбуминурия, но и нивелируются макроваскулярные нарушения. У больных АГ эналаприл показал нефропротективные эффекты, в т. ч. при наличии СД [22, 23]. При сопоставимом антигипертензивном эффекте эналаприл выявил явные преимущества в плане нефропротекции среди АГП из разных групп (ТД, ББ, антагонист 1-адренорецепторов, АК), что показало исследование TOMHS [24].

У эналаприла имеется большая доказательная база, и препарат называют «золотым стандартом» среди иАПФ.

Среди АК достаточно перспективным представителем группы является препарат нового поколения лерканидипин (третье поколение дигидропиридиновых АК). Препарат обладает более продолжительным действием и низкой частотой побочных эффектов, чем другие препараты данного класса [25]. Показано, что лерканидипин не вызывает симпатическую активацию и рефлекторную тахикардию. Несомненным преимуществом лерканидипина является сходная с блокаторами РААС способность обеспечивать устойчивую вазодилатацию как афферентных, так и эфферентных артериол клубочков почек, благодаря чему реализуется нефропротекторный эффект [26]. В исследованиях продемонстрированы также антиатерогенные свойства лерканидипина. Препарат показал свою эффективность в целом ряде клинических исследований, в т. ч. сравнительных (как с АК, так и с гипотензивными препаратами других классов). Лерканидипин – единственный из группы АК продемонстрировал выраженные нефропротективные свойства. В исследовании DIAL [27], в которое были включены 180 больных АГ, имеющих СД 2-го типа и персистирующую МАУ, было показано, что лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин

вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось. В исследовании ZAFRA [28] были включены 203 пациента с хронической почечной недостаточностью различной этиологии (с СД – 20% больных), получавших иАПФ или БРА, у которых, несмотря на это, сохранялось повышение АД и протеинурия. Через 6 месяцев после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия с 3,5 до 2,8 г/сут, улучшилась функция почек. В другом подобном открытом исследовании Robles N.R. et al. у 68 пациентов с ХБП и АГ в результате 6-месячного наблюдения, наряду с эффективным снижением АД, отмечено выраженное дозозависимое уменьшение степени протеинурии: в режиме 10 мг лерканидипина – на 20%, 20 мг – на 33%. Разумеется, исследуемые больные согласно текущим рекомендациям получали также иАПФ в качестве препаратов первой линии для терапии АГ с сопутствующей нефропатией [29].

**Прямое сравнение эффектов комбинаций иАПФ и АК эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина продемонстрировало более эффективное снижение среднего АД при назначении последней комбинации**

Таким образом, лерканидипин, благодаря своим уникальным нефропротективным свойствам, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда в лечении диабетической нефропатии и недиабетических заболеваний почек. Наряду с этим показано, что лерканидипин обладает рядом преимуществ перед прочими АК, прежде всего более высокой сосудистой селективностью по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином, а также более высокой липофильностью [30]. Сравнительное исследование различных АК (лерканидипина, амлодипина, фелодипина, нифедипина) по их влиянию на показатели четырехлетней смертности пациентов с АГ продемонстрировало, что применение лерканидипина ассоциируется со снижением кардиоваскулярной смертности на 25% по сравнению с другими препаратами данной группы [31]. Кроме того, показатели приверженности к лечению на лерканидипине превосходили по сравнению с таковыми в группах больных, принимавших другие АК. Эти данные объясняются тем, что одним из важных преимуществ лерканидипина в сравнении с другими представителями этой группы является более низкая частота развития периферических отеков – наиболее частого побочного эффекта АК [32–35]. Следует также отметить, что по способности обеспечить регресс ГЛЖ у лиц с АГ лерканидипин превосходит БРА лозартан и сопоставим с иАПФ эналаприлом [36, 37].

Принимая во внимание позитивные свойства лерканидипина, изложенные выше, представляется высокоэффективной комбинация данного АК с иАПФ у пациентов с АГ, в т. ч. и с ХБП ввиду обеспечения необходимой кардио- и нефропротекции. Помимо этих свойств, можно полагаться

на взаимное уменьшение выраженности возможных нежелательных эффектов данных препаратов. Лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля благодаря снижению гиперреактивности бронхов, а иАПФ, в свою очередь, уменьшить отеки стоп и голеней, которые потенциально могут появляться при использовании любого АК из-за присущего им артериолярного вазодилатирующего эффекта, возникающего за счет расширения посткапиллярных венул и приводящего к снижению гидростатического давления в капиллярах [38]. Чрезвычайно важным фактом является метаболическая нейтральность как АК, так и иАПФ [39–42], что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом и, в свою очередь, приемлемой для лечения пациентов с АГ и ХБП.

Прямое сравнение эффектов комбинаций иАПФ и АК эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина продемонстрировало более эффективное снижение среднего АД при назначении последней комбинации [43].

Необходимо отметить также исследование J. Scholze et al. [44], оценивавшее эффективность и безопасность фиксированной комбинации 20 мг эналаприла с 10 мг лерканидипина. Результаты работы продемонстрировали не только хороший гипотензивный эффект данной комбинации, но и уменьшение частоты выявления МАУ с 14,6% до начала лечения до 6,5% в конце исследования ( $p < 0,001$ ). Также данное исследование показало низкую частоту побочных эффектов указанной комбинации эналаприла с лерканидипином – 3,4% (при этом частота кашля составила менее 1%, а отеки нижних конечностей не были зафиксированы ни в одном случае) и ни одного серьезного побочного эффекта. Хорошую переносимость данной комбинации АК и иАПФ отмечают и ряд других работ [43, 45–47]. Так, в изложенном ранее исследовании L. Rump побочные эффекты выявлены в 1,8% случаев, серьезные – всего в 0,2% случаев [45].

Таким образом, комбинация иАПФ эналаприла и АК лерканидипина имеет высокую антигипертензивную эффективность, характеризуется превосходными кардио- и нефропротективными эффектами. Комбинация привлекательна тем, что обладает метаболической нейтральностью, что имеет важное значение для больных с сопутствующим СД, нарушениями пуринового и липидного обмена. Следует также отметить, что комбинация иАПФ с АК выглядит привлекательной и при наличии сопутствующей ИБС, атеросклероза периферических и/или сонных артерий, а также в плане церебропротекции. Для данной двухкомпонентной схемы характерна низкая частота побочных эффектов, высокая степень комплаентности пациентов. Комбинация иАПФ эналаприла и АК лерканидипина обладает высокими органопротективными свойствами и может способствовать улучшению прогноза больных с АГ. Следовательно, обладая высокой эффективностью, способностью снижения риска развития сердечно-сосудистых, почечных осложнений и другими органопротективными свойствами, а также значимой безопасностью, данная комбинация может использоваться в самых разных клинических ситуациях.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*, 2009, 12: 39-42.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*, 2015, X(1): 3-30.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013, 31(7): 1281-1357.
4. Opie LH, Messerly FH, Combination Drug Therapy for Hypertension. 1997. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia New York. P. 176.
5. Шабалин А.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: состояние, достижения. 2001. Новосибирск. С. 96.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. 2007. М., Media Medica. С.183.
7. Маколкин В.И. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция высоко эффективна. *РМЖ*, 2009, 8: 534-539.
8. Остроумова О.Д., Смолячук Е.А., Хворостяная И.В. Новые подходы к лечению артериальной гипертензии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации. *РФЖ*, 2010, 6(5): 709-716.
9. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, 342: 146-153.
10. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int*, 2004, 65: 2309-2320.
11. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 1997, 349: 1857-1863.
12. Lewis EJ et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 20(345) 12: 851-60.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 895-906.
14. Kjeldsen SE, Jamerson KA, Bakris GL et al. Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Investigators. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Press*, 2008, 17(1): 7-17.
15. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010 April 3, 375(9721): 1173-81.
16. Pepine CJ., Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC*, 1998, 32: 1228-37.
17. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003, 348(7): 583-92.
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *NEJM*, 1991, 325: 293-302.
19. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 2003, 107(9): 1291-6.
20. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 2003, 107(9): 2926-31.
21. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *NEJM*, 1991, 316: 1429-1435.
22. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 449-455.
23. Ravid M, Brosh D, Levi Z et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1998, 128: 982-988.
24. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) final results. *J Am Med Assoc*, 1993, 270: 713-24.
25. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 449-455.
26. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*, 2000, 35: 775-779.
27. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab*, 2004, 17(5): 259-66.
28. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. *Ren Fail*, 2005, 27(1): 73-80.
29. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail*, 2010, 32: 192-197.
30. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharmacol*, 1999, 51: 709-714.
31. Ortiz M, Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives. *Hypertension*, 2009, 53: 1116.
32. Borghi C, Prandin MG, Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients [abstract]. *J Hypertens*, 2000, 18(Suppl 2): S155.
33. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29(Suppl 2): 45-49.
34. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens*, 2004, 22(Suppl 2): S236.
35. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens*, 2003, 21: 1003-1010.
36. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract No. P1.191]. *J Hypertens*, 2000, 18(Suppl. 2): S65.
37. Sanchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists, 1999, Oct 27-29, Amsterdam.
38. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у женщин: фокус на лерканидипин. *Трудный пациент*, 2013, 11(11): 10-16.
39. Bang L, Chapman T, Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension. *Drugs*, 2003, 22: 2449-2472.
40. Небиеридзе Д.В. Антагонисты кальция в клинической практике: фокус на метаболические и сосудистые эффекты. *РФЖ*, 2007, 3(2): 67-71.
41. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*, 1991, 14: 203-209.
42. Berne C: Metabolic effects of ACE inhibitors. *J Int Med*, 1991, 229 (suppl 2): 119-125.
43. Quarti F, Seravalle G, Dell'Orto R et al. Effects of lercanidipine/enalapril combination on neuro-metabolic alterations in obese hypertensive subjects with High blood pressure. *Cardiovasc Prev*, 2010, 17(3): 1120.
44. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, Kreutz R. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(17): 1-9.
45. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60: 124-30.
46. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*, 2006, 24: 185-92.
47. Puig JG, Calvo C, Luurila O et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens*, 2007, 21: 917-24.

А.В. АНДРЮЩЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Ю.А. ШУЛЯК<sup>2</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup> Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы

# АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ:

## ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Новая стратегия ведения больных с проявлениями алкогольной зависимости, основанная на многоуровневом биопсихосоциальном подходе, предполагает комплексные терапевтические программы с использованием инновационных лекарственных средств и активное участие пациентов в этом процессе. В рамках этой стратегии, направленной на сокращение употребления спиртного у лиц с диагностированной алкогольной зависимостью, тестируется инновационный препарат налмефен – модулятор опиоидной системы двойного действия, т. к. в результате сравнительных рандомизированных исследований и методов метаанализа подтверждена его безопасность и эффективность. Новая тактика адьювантной терапии с применением налмефена получает все большее распространение в России.

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость, депрессия, терапия, налмефен.

A.V. ANDRYUSCHENKO<sup>1</sup>, MD, Prof., Y.A. SHULYAK<sup>2</sup>, PhD in medicine

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department

### ALCOHOL ADDICTION AND DEPRESSION: APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY

A new strategy of management of patients with signs of alcoholic dependence based on the multi-level biopsychosocial approach presupposes complex therapeutic programs with use of innovative drugs and active participation of patients in this process. Within this strategy aimed at reduction of alcohol consumption in patients with the diagnosed alcohol addiction an innovative drug Nalmefen – a modulator of the double-action opioid system is tested as a result of the comparative randomized studies and meta-analysis methods its safety and effectiveness are proved. A new tactics of the adjuvant therapy with use of Nalmefen becomes more widely used in Russia.

**Keywords:** alcohol addiction, depression, therapy, Nalmefen.

## ВВЕДЕНИЕ

С учетом современных тенденций оптимизируется терминология, диагностика и терапевтические стратегии ведения больных с клиническими последствиями неумеренного потребления алкоголя [1, 7, 18, 19, 21, 22]. Для определения этой патологии в последние десятилетия, наряду с термином *алкоголизм*, используется понятие *алкогольная зависимость*, при этом некоторые авторы рассматривают их как синонимы, а другие применяют синдром зависимости и при отсутствии ряда элементов, обязательных для нозологического диагноза и специфического патогенетического механизма. Границы расстройства алкогольной зависимости могут не совпадать с клинически очерченными стадиями хронического психического заболевания, вызванного злоупотреблением спиртного, и, например, включать психологический/физиологический дистресс на доболезненном этапе, связанный с прекращением седативного действия алкоголя. В международных классификациях предлагаются следующие элементы для описания феномена алкогольной зависимости: 1) патологическое влечение к алкоголю (ПВА); 2) «сужение репертуара» потребления алкоголя (тенденция к употреблению в будни, несмотря на сдерживающие социальные факторы); 3) повышение толерантности к алкоголю; 4) абстинентный синдром (АС); 5) опохмеление; 6) возобновление симпто-

мов после опохмеления; 7) нарушение способности контролировать потребление алкоголя при понимании вредных последствий. При этом главная клиническая черта алкогольной зависимости и алкоголизма сходна: патологическое влечение к алкоголю (ПВА), не снижающееся, а усиливающееся после приема спиртного и ведущее к неумеренному потреблению этого вещества вопреки всем препятствиям. При этом в отличие от синдрома зависимости алкоголизм как заболевание предполагает не только обострение симптоматики и последующей ремиссии, но и прогрессивные тенденции процессуальной патологии, т. е. формирующейся с последовательной сменой стадий в сторону утяжеления [1].

Бремя расстройств алкогольной зависимости, клинических и социальных последствий алкоголизма как хронического психического заболевания, по современным расчетам, оказывается достаточно тяжелым для населения западных стран, включая Россию, т. к. страдает качество жизни многих больных и их семей, общество в целом [1, 12, 21].

Новая стратегия ведения больных с алкогольной зависимостью, основанная на многоуровневом биопсихосоциальном подходе, предполагает комплексные терапевтические программы с фармакотерапией и психокоррекционным подходом при активном участии пациентов. Применение этого подхода требует понимания ключевых

положений, касающихся многофакторности формирования алкогольной зависимости на разных стадиях алкоголизма. Изучение патофизиологических и клинических нарушений уточняет роль отдельных факторов, способствующих длительному потреблению алкоголя, формированию устойчивости к терапии и т. д. Среди основных факторов, вызывающих формирование алкогольной зависимости и неблагоприятный прогноз, выделяют психические расстройства, в первую очередь это расстройство шизофренического и аффективного спектров. По данным ECA survey, при диагностированной алкогольной зависимости (в течение жизни) удваивается вероятность ПР в течение жизни, в 7 раз увеличивается вероятность злоупотребления психоактивными веществами [21, 22]. К высокочастотной патологии многие авторы относят и повторяющуюся депрессию, как правило, эмоциональными нарушениями насыщена клиническая картина при алкоголизме, ее часто рассматривают как синергичное неблагоприятное для прогноза расстройство. Согласно результатам американского национального исследования NCS в 2 раза увеличиваются аффективные расстройства, в 4 раза – тревожные расстройства у лиц с синдромом зависимости в течение жизни [21]. Вместе с тем выводы в отношении воздействия депрессивных расстройств неоднозначны, особенно это касается аутохтонной патологии, возникающей до алкогольной зависимости или обостряющейся после установления ремиссии (снижение влечения и потребления спиртных напитков согласно современным критериям не менее чем через четыре недели после интоксикации или исчезновения синдрома отмены).

С учетом всей совокупности психопатологических и соматических нюансов данной патологии требуется персонализированный подход к выбору терапевтических методов, ориентированный на ряд мишеней, конечную цель, согласованную с пациентом, а также особенности его приверженности лечению. Среди центральных мишеней терапии в настоящее время рассматривается работа с характерными для алкогольной зависимости нарушениями мотивационной системы, взаимосвязанными с патологическим влечением к алкоголю. Идеальной долгосрочной целью является трезвеннический образ жизни. А среди краткосрочных целей клинической практики, особенно на начальном этапе заболевания (при нестойкости патологической зависимости), превалирует альтернативный подход – влияние на потребление алкоголя в сторону сокращения. Требуются средства, уменьшающие негативные эффекты алкоголя за счет способности снизить ПВА. В тех случаях, когда неэффективны психокоррекционные методы при лечении алкогольной зависимости, или в случаях ее коморбидности с другими психическими расстройствами особое значение приобретает «фармакотерапия по потребности». В рамках новой стратегии тестируется инновационный препарат налмефен – модулятор опиоидной системы двойного действия, т. к. в результате многократной оценки с помощью сравнительных рандомизированных исследований и методов мета-анализа подтверждена его безопасность и эффективность.

Таким образом, в результате появления новых научно обоснованных стратегий пациент получает право выбора, решая вопрос: сократить потребление алкоголя или полностью от него отказаться? Адекватность выбора проверяется с помощью двойной оценки врача и пациента, т. е. валидной экспертной и субъективно значимой. В качестве экспертов выступают специалист, имеющий компетенции психиатра и нарколога, либо специалисты этих профилей. Если выявляется неэффективность воздействия на алкогольную зависимость, в частности отсутствие сокращения потребления алкоголя при применении налмефена или других средств, рано или поздно следует очевидный для пациента вывод о необходимости смены тактики в сторону радикальной, т. е. полного отказа от потребления алкоголя.

## СТРУКТУРА И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИНАМИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

В международную классификацию психических расстройств МКБ-10 включены критерии алкогольной зависимости, но без положений о различных стадиях алкоголизма, коморбидности с другими расстройствами, типах ремиссии и границах выздоровления. Согласно отечественной традиции при диагностике и выборе терапии следует принимать во внимание три стадии и темп прогрессивности алкоголизма [1, 4, 7]. Изучение динамики алкогольной зависимости по стадиям позволяет рассмотреть клинические особенности и механизмы формирования кардинальных синдромов – ПВА и АС, определяющих в т. ч. и различную степень тяжести алкогольной патологии (табл. 1).

**Среди основных факторов, вызывающих формирование алкогольной зависимости и неблагоприятный прогноз, выделяют психические расстройства, в первую очередь расстройства шизофренического и аффективного спектров**

Предикторы ПВА и АС появляются на I, начальной (доболезненной) стадии – пограничной с бытовым пьянством. Формированию этих кардинальных признаков способствуют невротоподобные и эмоциональные расстройства. В динамике постепенно происходит уменьшение эйфории и увеличение раздражительности в период алкогольного опьянения. Из-за повышенной тревожности, ощущения «пустоты», эгоцентрических реакций, вспышек агрессивности/чрезмерной обидчивости и других изменений в поведении обостряются конфликты в семье/социальной сфере, нарастает внутреннее напряжение, что способствует расширению триггеров, играющих провоцирующую роль. Желание добиваться облегчающего психотропного эффекта приводит к увеличению дозы потребляемого алкоголя (различна для мужчин и женщин, зависит от культурных традиций). С темпом повышения влечения к алкоголю совпадает рост толерантности к

алкоголю – в 2–3 раза по сравнению с нормой (поэтому этот аспект влечения можно обозначить как «мотивационный»). В связи с тем, что явные признаки АС отсутствуют, уровень ПВА зависит в большей мере от влияющих провоцирующих факторов, их соотношения с защитными. Переходом к II, средней (клинически завершённой) стадии является формирование порочного круга зависимости. Значительное ослабление эйфории стимулирует дальнейший рост ПВА – в 5–6 раз по сравнению с персональной нормой, влечение к алкоголю становится еще плохо контролируемым и мало зависящим от внешних обстоятельств. Биологизация ПВА при постоянном злоупотреблении/интоксикации приводит к изменению сим-

птоматики опьянения, появлению амнезии этого периода по типу алкогольных палимпсестов с сохранением в памяти отдельных стертых фрагментов или даже в виде тотальной утраты воспоминаний о происшедшем в этот период, а также абстинентным нарушениям. Происходит утяжеление эмоциональных нарушений после периода опьянения, развивающихся в структуре АС, дисфорическая или тревожно-тоскливая депрессия способствует регулярности опохмеления с целью временного облегчения состояния. Появление этих периодов в цикле алкогольной зависимости еще более провоцирует ПВА. Другим патологическим драйвером становятся патологические сдвиги, сопровождающиеся изме-

**Таблица 1. Клинические стадии алкоголизма (с дифференцирующими критериями алкогольной зависимости)**

Клинические проявления	I (начальная) стадия	II (развернутая) стадия	III (поздняя, финальная) стадия
<b>Патологическое влечение к алкоголю (ПВА)</b>	Отмечается повышенное желание потребления алкоголя, связанное с внешними триггерами	Нарастание ПВА связано с ослаблением эйфоризирующего действия алкоголя, влечение становится плохо контролируемым, чему способствует расширение дополнительных триггеров и его биологизация	Неконтролируемое, не зависящее от внешнесредовых факторов ПВА, сохраняется перманентно, в т. ч. при наличии признаков опьянения (в большей или меньшей степени)
<b>Толерантность к алкоголю (в сравнении с персональной нормой)</b>	Легкое увеличение – в 2–3 раза	Значительное увеличение – в 5–6 раз	Значительное снижение
<b>Симптоматика алкогольного опьянения</b>	Превалирует умеренная эйфория, иногда с многоречивостью, без продуктивной деятельности, что отличает ее от гипомании, может появляться дисфория	Превалирует дисфория с вербальной и физической агрессией, появляется частичная или полная амнезия периода опьянения: по типу алкогольных палимпсестов или утраты памяти на все события	Превалируют психотические признаки и полная амнезия периода опьянения, отсутствует эйфория
<b>Абстинентный синдром (АС)</b>	Отсутствие расстройства или единичные эпизоды опохмеления после длительного пьянства	Умеренный, тягостный характер АС: регулярное опохмеление	Тяжелый, тягостный с многообразием расстройств: постоянная потребность к опохмелению, формируется на фоне опьянения
<b>Психические, в т. ч. аффективные, расстройства</b>	Субсиндромальные невротоподобные нарушения: приступы паники, социофобия, соматоформные недифференцированные расстройства, легкие эмоциональные нарушения (реактивная лабильность)	Тревожно-депрессивные реакции, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, дисфорические/апатические депрессии с «органическими» чертами (брутальность аффекта и пр.) или навязчивыми/сверхценными идеями	Расстройства, аналогичные тем, которые наблюдаются на II стадии, + органические психозы, вторичные депрессии, психоорганические или шизофреноподобные негативные изменения, эпилептички
<b>Поведенческие нарушения</b>	Заострение эгоцентризма, ригидности, склонность к драматизации и рентам установкам	Признаки морально-этического снижения, огрубление личности, сдвиг мотивационной системы/приоритетов	Психопатоподобное поведение, алкогольная деградация личности с сужением интересов и привязанностей, некритичность
<b>Соматическая/неврологическая патология</b>	Признаки вегетативной (автономной) дисфункции	Отдельные заболевания: болезни печени, поджелудочной железы, желудка, атрофия коры головного мозга с дисфункцией на ЭЭГ	Разнообразная патология: атрофия коры головного мозга и мозжечка с очагами на МРТ, полинейропатия, болезни сердца, ЖКТ, печени, поджелудочной железы и пр.
<b>Ремиссия</b>	Стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии	Стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии	Стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии
<b>Уровень мотивации отказа от потребления алкоголя при терапии</b>	Умеренный	Умеренный	Низкий
<b>Способность к ограничению потребления алкоголя</b>	Высокий	Высокий или умеренный	Умеренный или низкий

нением мотивационной системы, сменой личностных доминант и приоритетов. Несмотря на формирование порочного цикла зависимости и некоторые изменения системы ценностей, сохраняется способность к существенному ограничению потребления алкоголя или полному отказу от спиртного на фоне терапии, кроме того, могут отмечаться спонтанные ремиссии. Признаком III, поздней (финальной) стадии являются существенные трудности коррекции порочного круга в силу появления не критичности, формирования негативных личностных нарушений (превалирование примитивных эмоций и мотивов над высшими, минимизация способности к формированию устойчивой мотивации к трезвости и пр.). Но точкой невозврата становится лишь переход от психорганической дисфункции к стадии деменции с элементами амнестической дезориентировки, ослаблением контроля функции тазовых органов, появлением повторяющихся эпилептиформных или выраженному шизофреноподобному дефекту с бездеятельностью, безучастностью к окружающему, игнорированием социальных и санитарных норм. Среди клинических закономерностей также можно отметить обратную зависимость между выраженностью ПВА и дефицитарных нарушений. Психическая патология и выявляющаяся разнообразная соматическая и неврологическая патология (полинейропатия, мозжечковые расстройства, болезни печени, поджелудочной железы и пр.) опосредуют изменения цикла зависимости и возможное снижение толерантности к алкоголю. Многообразные тягостные абстинентные расстройства способствуют постоянной потребности к опохмелению, которое происходит несмотря на наличие признаков алкогольного опьянения в той или иной степени. В результате границы АС, так же как и других периодов, стираются. Признаки алкогольной интоксикации и полного отнятия алкоголя приобретают сходство и напоминают психотические расстройства (страх, бессонница, иллюзорные и галлюцинаторные расстройства, идеи отношения, виновности, преследования). Симптоматика опьянения, в отличие от более легких стадий, полностью утрачивает эйфорическую окраску, и алкоголь, лишенный этого эффекта, становится лишь средством временного смягчения абстинентных расстройств. Особенно тяжелые нарушения возникают из-за использования средств, нарушающих порог устойчивости (выносливости) организма.

С позиции основной практической цели – оптимизации лечения больных с алкогольной зависимостью – важно отметить, что клинические особенности вышеописанных стадий имеют значение для персонализированного подхода к построению алгоритма преодоления ПВА, АС и других расстройств, в частности аффективных, участвующих в формировании алкогольной зависимости. Несмотря на выделенные различия, на любом этапе заболевания возможны стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии, что опровергает представления о бесперспективности лечения больных даже на поздних стадиях и позволяет использовать для достижения ремиссии весь арсенал современных стратегий и средств. Возможность достичь в конце концов состояния трезво-

сти для многих больных не является легкодостижимой. Но если удастся добиться ограничения потребления алкоголя и стабильной мотивации с ориентиром на новые приоритеты в системе жизненных ценностей, то признаки существенного улучшения возникают в диапазоне от 3 до 12 мес., что коррелирует с другими позитивными тенденциями.

## ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ДЕПРЕССИИ

При выборе терапевтической стратегии особое внимание специалист должен уделять коморбидной патологии. Интерес к проблеме коморбидности алкогольной зависимости и других психических расстройств повышен более трех десятилетий, но, как свидетельствуют приведенные в *таблице 2* показатели, сохраняется большой разброс данных о распространенности сопроисхождения расстройств.

**Таблица 2. Распространенность психических расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью**

Коморбидная патология	Распространенность, %
Депрессия (включая биполярный и рекуррентный типы)	12–79
Шизофрения	4–60
Расстройство личности	5–90
Социопатия	20
Невротические расстройства	45–60

Подтверждается связь с личностными расстройствами, которые отмечаются у большинства больных, а также факт сочетания с шизофренией: у этих больных алкогольная зависимость наблюдается в 4 раза чаще, чем в населении [1, 2, 12, 22]. Для группы лиц с психопатией характерно раннее начало и тяжелое нарушение социальных функций. У лиц с тревожной акцентуацией характера и чертами зависимости часто выявляются повторяющиеся спонтанные приступы дипсомании. При шизофрении, сочетанной с алкоголизмом, быстро развивается «негативная» симптоматика. Два обзора по коморбидности шизофрении и алкогольной зависимости показали, что такое сочетание увеличивает риск обострения шизофрении, уменьшает эффект психофармакотерапии, комплаенса, увеличивает риск агрессии и суицидальности [20, 21]. При этом нарушение исполнительских когнитивных функций, полученных в ранних исследованиях, не подтверждается.

Согласно данным, полученным в национальной программе США NESARC 2004–2005 гг., верификация алкогольной или лекарственной зависимости является предиктором последующей алкогольной интоксикации (OR = 3,4 и OR = 3,0 соответственно), а установление факта алкогольной интоксикации (абзус) и пограничного рас-

**Таблица 3. Ассоциации алкогольной зависимости (критерии DSM-IV) в течение 12 мес. и коморбидные психические расстройства (отношение шансов, 99% доверительный интервал, цитируется по Dawson D.A. и соавт., 2011)**

Коморбидное расстройство	Алкогольная зависимость *, ОШ	Алкогольная зависимость **, ОШ
Лекарственная зависимость	18,7 (10,74–32,51)	7,5 (4,16–13,64)
Злоупотребление лекарствами	5,8 (3,99–8,37)	4,1 (2,74–6,03)
Расстройство аффективного спектра (любое)	3,2 (2,51–4,00)	1,7 (1,23–2,29)
БАР 1	4,0 (2,71–5,96)	1,9 (1,13–3,01)
БАР 2	3,1 (1,92–5,09)	2,0 (1,22–3,41)
Большая депрессия	2,1 (1,57–2,95)	1,3 (0,92–1,93)
Тревожное расстройство (любое)	1,2 (0,93–1,46)	1,5 (1,16–1,99)
Паническое расстройство	3,5 (2,42–5,18)	1,4 (0,89–2,20)
Паническое расстройство с агорафобией	3,6 (1,74–7,41)	1,0 (0,47–2,32)
Генерализованное тревожное расстройство	3,0 (2,00–4,61)	1,0 (0,62–1,68)
Дистимия	1,0 (0,49–2,11)	0,9 (0,42–1,76)

\* Скорректированная по социодемографическим показателям (пол, возраст, национальность, образование, семейный статус, географическое положение, города/село, достаток).  
 \*\* Скорректированная по социодемографическим показателям и психическим расстройствам.

стройства личности – предиктором развития алкогольной зависимости (ОР = 3,9 и ОР = 2,4 соответственно) [21].

Частота депрессии при злоупотреблении алкоголем и алкогольной зависимости (наиболее обсуждаемая тема) также варьирует в широких пределах – от 12 до 79% [1, 2, 6, 21, 22]. В 2001–2002 гг. в США было проведено первое исследование NESARC с целью разграничения депрессии/тревоги, формирующихся в рамках алкогольной зависимости, от независимых аффективных и тревожных расстройств [21, 22]. Изучение коморбидности, скорректированное по социодемографическим показателям с психическими расстройствами или без них, показало достаточную силу связи со злоупотреблением другими психоактивными веществами, включая лекарства, в то

время как с отдельными депрессивными и тревожными расстройствами она была достаточно слабой, и лишь при биполярном расстройстве эта связь становилась более выраженной (табл. 3). Проверка данных NESARC в 2004–2005 гг. показала, что у больных с алкогольной зависимостью в последующем в два раза чаще, чем у населения без данной патологии, диагностируется биполярное расстройство 1-го типа, паническое расстройство, генерализованная тревога и социофобия, но после коррекции (по психическим расстройствам) эти данные оказались статистически не значимыми.

Изучение силы связи алкогольной зависимости и депрессии в крупной работе D.S. Hasin и соавт. (2005) показало слабую связь (отношение шансов < 2,0) [13, 21]. Крупнейшее национальное исследование в США (NCS-R), проведенное при помощи диагностического интервью CIDI под руководством R.C. Kessler (2010) среди 9 282 взрослых жителей, выявило в течение жизни у 24,0% больных с депрессией зависимость от психоактивных веществ (алкоголь, наркотики), но этот показатель в течение года был в 3 раза ниже – у 8,5% [15]. Авторы обратили внимание и на тот факт, что депрессивные расстройства чаще, чем другие психические расстройства, предшествуют злоупотреблению психоактивными веществами. С помощью корреляционного анализа была показана устойчивая связь между депрессией и злоупотреблением психоактивными веществами ( $\kappa = 0,24–0,40$ ). В одном из крупнейших многоцентровых исследований, выполненных с учетом современных диагностических критериев и психометрических методов, отмечаются еще более высокие значения коморбидной депрессии при алкогольной зависимости, превышающие в разы популяционные данные (табл. 4). Так, J. Rehm и соавт. (2015) обобщили данные, собранные в специализированных учреждениях 8 европейских стран среди 1 767 злоупотребляющих алкоголем. Среднестатистическая частота депрессии составляет 43,2% (95% ДИ: 40,7–45,8%). Подтверждается связь между тяжестью алкогольной зависимости и риском депрессии [9, 14, 15, 17, 21, 22].

И хотя в последних исследованиях подтверждается высокая вероятность сопроживания, показатели, отражающие взаимосвязь между депрессией и алкоголизмом, остаются противоречивыми, сила связи и увеличение риска неблагоприятного прогноза дискутируются [1, 3, 9, 10, 11, 13, 14–16]. Так, одни авторы, связывая с депрессией рецидивы алкоголизма, утверждают, что данная пато-

**Таблица 4. Распространенность депрессии у лиц с алкогольной зависимостью**

Автор, год	Объем выборки (больных алкоголизмом, злоупотребляющих алкоголем)	Частота коморбидной депрессии в течение года	Частота коморбидной депрессии в течение жизни
Davidson K.M., 1995	82 наблюдения	13%	
Khalid A. et al., 2000	34 наблюдения	17,6%	
Kessler R.C., 2010	NCS-R, популяционные данные	8,5%	24,0%
Rehm J. et al., 2015	1 767 наблюдений	43,2%	

логия влияет на увеличение потребления алкоголя, ухудшение прогноза терапии, уменьшение вероятности ремиссии/увеличение обострения и учащение потребности в госпитализации, другие авторы не считают, что депрессия влияет на течение алкоголизма. В некоторых исследованиях показано, что ремиссия при алкогольной зависимости – предиктор ремиссии депрессии, в других исследованиях – ремиссия при алкоголизме ассоциирована и с обострениями, и с ремиссиями депрессивной патологии. Таким образом, злоупотребление алкоголем может проявляться как в период депрессии, так и вне депрессивных фаз, формироваться до и после развития аффективной патологии.

***В случаях, когда неэффективны психокоррекционные методы при лечении алкогольной зависимости, или при наличии коморбидности с другими психическими расстройствами особое значение приобретает «фармакотерапия по потребности»***

Хотя еще не появились надежные данные с опорой на нозологические модели, но и без привлечения этиологического подхода, стало очевидным, что коморбидность может определять клинические варианты и прогноз. Современные нейробиологические данные подтверждают многолетние клинические наблюдения, касающиеся наличия связи между алкогольной зависимостью и депрессией на молекулярно-генетическом и эпигенетическом уровнях. Изучение наследственно-генетических связей выявляет, что уровень связи (по показателю *отношение шансов*) выше при биполярном типе по сравнению с униполярным – 4,5 против 1,7 соответственно [21, 22].

Разброс эпидемиологических данных связан отчасти с тем, что выраженные депрессии в основном проявляются на второй стадии, в период сформированного цикла алкогольной зависимости и выраженности АС. На поздних стадиях тяжелые депрессии отмечаются редко, преобладают стертые дисфорические состояния. Противоречивость данных многие авторы объясняют и тем, что существуют два разных типа депрессивных состояний у больных алкоголизмом [6, 7, 9, 10, 11, 16, 21]. Как уже было отмечено, в структуре АС и других проявлений алкоголизма в большинстве случаев обнаруживаются полиморфная эмоциональная неустойчивость (со слезливостью, тревогой, истероформными реакциями, астенией, идеями малоценности) и различные варианты атипичной вторичной депрессии (ипохондрическая, дисфорическая и др.), при которых в содержании переживаний доминируют идеи нанесения вреда себе или семье в связи с пьянством. Следует подчеркнуть, что в целом аффективная составляющая ПВА и АС малоспецифична. В этих случаях, когда депрессия является составной частью ПВА либо протрагированного АС, она естественным образом приводит к злоупотреблению алкоголем и рецидиву алкогольной зависимости.

Но существует и второй тип аффективной патологии – самостоятельные депрессивные расстройства с витальными нарушениями (эндогенного типа), в т. ч. угнетением инстинктивных влечений – пищевого, полового, которое распространяется и на патологическое влечение к алкоголю. Затрудняет дифференциацию тот факт, что они нередко возникают в связи с экзогенной (алкогольной) провокацией. При этом, как правило, рецидивы алкоголизма не возникают, возобновление потребления алкоголя не приносит даже временного облегчения (за исключением анксиолитического/седативного эффекта при нетяжелых тревожно-депрессивных состояниях) и может еще больше снизить настроение, увеличивая подавленность, чувство безнадежности, вины за страдания близких, а также суицидальные тенденции. Когда такая депрессия проходит, напротив, может возобновиться злоупотребление алкоголем.

Отсутствие клинической дифференциации способствует путанице в отношении роли и месте депрессий в клинике алкоголизма. Клинический подход позволяет отличить депрессивную патологию от психологически выводимого сниженного настроения, для которого у больных алкоголизмом имеется множество причин, а также рассмотреть динамику алкоголизма и депрессии с учетом особенностей вышеописанной синдромальной коморбидности и иных характеристик. Например, тревожные депрессии чаще всего провоцируют употребление алкоголя и злоупотребление им, при этом апатические депрессии, напротив, реже всего провоцируют пьянство. При тоскливых депрессиях опьянение может усугубить психическое расстройство и связанные с ним соматические дисфункции. Клинические данные свидетельствуют о необходимости адекватной оценки депрессивных нарушений. К сожалению, в большинстве шкал, созданных для психометрического скрининга депрессии, эти аспекты не учитываются. Кроме того, при двух типах коморбидности алкогольной зависимости и депрессий различается мотивационная составляющая – важный компонент для выбора тактики.

***Психическая патология и выявляющаяся разнообразная соматическая и неврологическая патология (полинейропатия, мозжечковые расстройства, болезни печени, поджелудочной железы и пр.) опосредуют изменения цикла зависимости и возможное снижение толерантности к алкоголю***

Дифференциация типов ПВА (постоянное – регулярное, ежедневное, периодическое – запой/дипсомания, смешанное с периодическим усилением – псевдозапой) также помогает уточнить роль аффективных нарушений. Случаи дипсомании в ряде случаев рассматриваются как эквиваленты эпизода депрессии или гипомании, особенно если это нетипичный для данного больного запой. Отличительной особенностью дипсоманий является очень высокая толерантность к алкоголю, отсутствие АС после абзуса, затяжная субдепрессивная симптоматика после редукции острых проявлений.

## ТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Программа лечения алкогольной зависимости включает три основных этапа (табл. 5).

**Таблица 5. Основные этапы и задачи терапии алкогольной зависимости в группах высокого риска**

Основные этапы	Задачи терапии
Первый, купированный	Устранение острых проявлений алкогольной интоксикации и абстиненции, включая прерывание запоя
Второй, восстановительный	Нормализация соматических функций и перестройка сложившегося устойчивого стереотипа, который способствует рецидивам злоупотребления алкоголем, т. е. это этап терапии индивидуальных психических и соматических нарушений, целью которого является становление ремиссии. Диагностика коморбидной патологии с учетом ее типа для выбора терапии в рамках интегративного подхода. Определение стратегии, согласование ее с пациентом
Третий, стабилизирующий	Формирование устойчивости больного по отношению к негативному воздействию внешней среды, создание адекватного реагирования на психологическом и физиологическом уровнях

Структурированный диагностический подход (проведенный с помощью специализированного интервью) помогает выбрать наиболее адекватную лечебно-реабилитационную программу с учетом современного представления о задачах на каждом этапе [1, 8, 20]. Современные концепции предлагают использование на разных этапах терапии психотропные средства (включая нормотимики, атипичные антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики). В постабстинентном периоде предпочтительны антидепрессанты последних поколений с хорошей переносимостью, а также низкие/средние дозы антипсихотиков, способных подавлять ПВА. Следует отметить, что антидепрессанты рекомендуется назначать не ранее чем через 10 дней после последнего приема алкоголя. Антипсихотики и некоторые нормотимики (в т. ч. соли лития) предпочтительно применять при обострении первичного ПВА по миновании постабстинентного синдрома.

Изучение потребности в лечении алкогольной зависимости в популяциях разных стран и терапевтические исследования выявляют проблемы с нарушением комплаентности (стремление уклониться от лечения) и мотивацией приверженности полного воздержания от алкоголя. Особые трудности выявляются при курации больных без выраженной депрессии, но с легкими эмоциональными нарушениями, тревожно-депрессивной симптоматикой в рамках абстинентных расстройств, т. к. пациенты употребляют алкоголь не только с целью получить эйфоризирующий эффект, но и для облегчения невротического состояния (уменьшение тревоги, улучшение сна и пр.). Этот мотивирующий аспект отчасти объясняет, почему в индустриально развитых странах почти половина респон-

дентов предпочитают умеренное потребление полному воздержанию. Приобретает большое значение предупреждение и сглаживание спонтанных обострений патологического влечения к алкоголю с помощью комбинированного применения методов фармакотерапии и психосоциальной коррекции [4]. Особенно это актуально для лиц, не планирующих в ближайшем времени полный отказ от алкоголя.

В последние годы намечаются новые пути лечения алкогольной зависимости. С этой целью изучается эффективность новых средств – модуляторов опиоидной системы. Так, накоплен опыт применения антагониста опиоидной системы налтрексона, показано достоверное снижение потребления алкоголя. M. Srisurapanont и N. Jarusuraisin (2005) проанализировали эффективность налтрексона в сравнении с другими медикаментами и плацебо при комбинации с фармакотерапией или психокоррекцией или без комбинированного лечения [8]. Были получены доказательства уменьшения числа лиц с ПВА и количества дней приема алкоголя при применении налтрексона, при этом количество выбывших из исследований было сравнимо с результатами лечения плацебо, а наиболее отчетливый результат появлялся в период 3–6 мес. от начала курса. Ряд пациентов не соблюдали режим лечения, что увеличивало риск рецидива, отчасти эта проблема была решена после начала применения формы длительного действия. В ряде случаев прием налтрексона был ограничен из-за побочных эффектов (тошнота, дневная сонливость).

S. Rösner и соавт. (2010), основываясь на 50 РКИ (n = 7 793), подтвердили возможность увеличения эффективности терапии алкогольной зависимости при применении дополнительных психокоррекционных программ в сочетании с модуляторами опиоидной системы (регистр Cochrane Drugs and Alcohol Group (CDAG) Specialized Register, PubMed, EMBASE and CINAH) [8]. Натуралистические исследования показывают, что новая тактика адьювантной терапии стала альтернативным подходом полного воздержания за счет блокады опиоидных рецепторов, которые участвуют в реализации «вознаграждающего» (эйфоризирующего) действия алкоголя.

**На любом этапе заболевания возможны стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии, что опровергает представления о «бесперспективности» лечения больных даже на поздних стадиях и позволяет использовать для достижения ремиссии весь арсенал современных стратегий и средств**

Цель такого лечения – уменьшение количества потребляемого алкоголя, соответственно, снижение риска последствий в виде формирования цикла алкогольной зависимости, достижение ремиссии, в рамках которой можно сформировать противоположную увеличению потребления алкоголя мотивацию – контролируемое сокращение потребления [5]. Возникает необходимость в

научно-практической оценке новых средств с учетом преимуществ и недостатков в тех комбинациях, которые используются в реальной практике, т. к. согласно рекомендациям допускается сочетание препаратов с остальными методами и средствами лечения.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛМЕФЕНА В ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

В 2013 г. во всех странах ЕС был зарегистрирован антиалкогольный препарат налмефен, модулятор опиоидной системы с уникальным профилем рецепторного связывания. Согласно данным Кохрановской библиотеки (2005), на доклинических моделях (на животных) было показано, что налмефен обладает превентивным действием, которое проявляется в случае вероятности повышения потребления алкоголя [8]. Определение показаний и сертификация налмефена были осуществлены с учетом результатов трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на материале более чем у 2 000 пациентов с алкогольной зависимостью. Выполнен систематический обзор, обобщивший результаты 19 РКИ: полученные результаты свидетельствуют о том, что применение налмефена способствует снижению количества дней потребления алкоголя начиная с первого месяца – на 40%, через 6 мес. – на 60%. Согласно фармако-эпидемиологическим данным отмечается уменьшение заболеваний и травм, в т. ч. случаев цирроза печени.

Исследования больных с алкогольной зависимостью ESENSE 1 и 2 показали, что психотерапевтическая коррекция мотивационной системы и нарушений приверженности терапии более эффективна при сочетании с применением модулятора опиоидной системы (уменьшение числа дней потребления) по сравнению с комбинацией тех же методов психотерапии с плацебо [8]. В исследовании были включены пациенты из групп высокого риска по критериям ВОЗ. Особенностью нового подхода является активное вовлечение пациента в терапевтический процесс, предполагающее мониторинг динамики совместно с врачом и т. д. В инструкциях по применению подчеркивается, что в качестве мер предосторожности следует помнить о противопоказаниях при опиоидной зависимости в анамнезе и актуальном использовании средств, содержащих опиоидные субстанции.

В целом этот подход, открывающий новые перспективы для наркологов, психиатров и психотерапевтов, в настоящее время стал использоваться в России с рекомендацией применения налмефена для сокращения потребления алкоголя. Предлагаемая стратегия и данный препарат играют важную роль при увеличении уровня потребления алкоголя (свыше 60 г чистого алкоголя в день) у пациентов из группы высокого риска по алкогольной зависимости. Принципиальным положением является применение фармакотерапии «по потребности»: одна таблетка налмефена принимается пациентом в те дни, когда существует риск приема алкоголя. Терапевтическая мишень налмефена – редукция желаний потребления

алкоголя в результате уменьшения его подкрепляющих эффектов, соответственно, воздействие на первичное ПВА, включая продромальные признаки (ухудшение сна, снижение настроения и активности, раздражительность, утомляемость), а также укрепление мотивационной системы на разных стадиях алкогольной зависимости. Для повышения эффективности психокоррекции предлагается использование специальной анкеты, ориентированной на самооценку мотивации.

***Подтверждается связь алкогольной зависимости с личностными расстройствами, которые отмечаются у большинства больных, а также с шизофренией: у этих больных алкогольная зависимость наблюдается в 4 раза чаще, чем среди населения в целом***

Примеры из практики показывают важность учета группы риска, анамнеза в отношении потребления алкоголя и коморбидной психической патологии, провоцирующей и поддерживающей роли депрессий при алкогольной зависимости. Случай больного Н., 42 года, – пример выбора лечебной тактики, ориентированной на прием налмефена, для респондента с обострениями на фоне установившейся ремиссии после длительного периода злоупотребления алкоголем в анамнезе. Пациент по характеру из группы эмоционально-неустойчивых конституций, всегда любил быть в компаниях, в центре внимания. Биография поначалу складывалась вполне заурядно: закончил техникум, отслужил в армии. Но, вернувшись домой, стал выпивать с приятелями в течение 3 мес. так, что меры не знал, после чего с жалобами на ухудшение физического и психического состояния впервые обратился в наркологический диспансер. Лечился стационарно, после выписки в течение 6 мес. отмечалась ремиссия. Впоследствии вновь запил, и затем в течение многих лет отмечалось ПВА с периодическими обострениями алкогольной зависимости, которые становились все более длительными, что провоцировало конфликты на работе и в семье. Отмечался АС. Считает, что отношение к проблеме алкогольной зависимости изменилось 12 лет назад, когда – после рождения первого ребенка – прослушал курс по избавлению от вредных привычек, который вел бывший алкоголик (сейчас в семье 4 ребенка, последнему 1 год). С тех пор при поддержке жены старается уменьшать потребление алкоголя, постепенно изменил образ жизни – стал более активен на работе, с инициативой относится к своему делу, увлечен домашними делами, оказалось, что у него «золотые руки», в свободное время помогает другим людям бросить пить. Несколько раз проходил психотерапевтическое лечение. В течение 3 лет принимал нормотимик ламотриджин 150 мг/сут, в периоды усиления ПВА – бета-адреноблокатор атенолол с бензодиазепином клоназепамом 1 мг/сут. Дважды в весенний сезон принимал антидепрессант сертралин 50 мг/сут по поводу умеренных депрессивных состояний (с отменой пре-

парата после полной редукции депрессии). После выхода из депрессии дважды повторялось обострение ПАВ, из-за чего прибегал к помощи нарколога, фармако- и психотерапевтической коррекции. Объективные данные подтверждают установление ремиссии в последние 5 лет, но периодически на фоне каскада стрессогенных ситуаций, учащения семейных конфликтов отмечаются периоды обострения ПАВ и кратковременные, 1–3 дня, эпизоды потребления (без абзуса). В течение последнего года появилась тревога из-за возможного увольнения (постоянно думал, что происходит оптимизация штатов

**Клинические данные свидетельствуют о необходимости адекватной оценки депрессивных нарушений, однако в большинстве шкал, созданных для психометрического скрининга депрессии, эти аспекты не учитываются**

на многих предприятиях, не сможет найти работу, получить новую профессию, прокормить семью). Состояние усугубилось с февраля 2015 г.: несколько раз ходил с приятелями в ресторан с целью «выпить, расслабиться, получить удовольствие», за вечер выпивал более 1 бутылки вина. После повторных аналогичных эпизодов обратился к врачу с жалобами на повышенное влечение к алкоголю, усиление эмоциональной лабильности и опасения неблагоприятной динамики – неконтролируемости потребления алкоголя. После повторной консультации с учетом сохраняющихся жалоб ему был рекомендован психотерапевтический курс (7 сессий) и налмефен (1 таблетка в соответствии с инструкцией по при-

менению). После проведенной терапии состояние стабилизировалось, субдепрессивные проявления редуцировались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема алкогольной зависимости является широко распространенной. Трудности формирования терапевтической стратегии связаны с тем, что пациенты обращаются за помощью к различным специалистам, опасаются стигматизации, часто не имеют мотивации полного воздержания. Форма, в которой будут предложены пациенту меры по лечению и разрешению возникших проблем, во многом определяет успех терапевтического процесса. Применение модулятора опиоидной системы налмефена является частью новой концепции лечения, которая направлена на сокращение потребления алкоголя и повышение приверженности к лечению за счет комбинации медикаментозной и психосоциальной коррекции в направлении стратегии перезагрузки мотивационной системы. С помощью поддерживающей биологической терапии, комбинации фармако- и психотерапии, использования мотивирующего интервью маленькими шагами можно приближаться к формированию мотивации ограничения потребления алкоголя для лиц из групп высокого риска, уязвимых к алкогольной зависимости, и хронически больных алкоголизмом. Кардинальной целью является создание и повышение мотивации пациента к достижению позитивных перемен и новых форм поведения. Если конечная цель – отказаться от алкоголя, это требует в дальнейшем применения альтернативного радикального подхода.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. М., 2010. 260 с.
2. Альтшулер В.Б., Иванец Н.Н., Кравченко С.Л. Женский алкоголизм: клинические аспекты. М., 2006. 216 с.
3. Гофман А.Г. Клиническая наркология. М., 2003. 215 с.
4. Дудко Т.Н. Реабилитация наркологических больных. Руководство по наркологии. Под ред. Н.Н. Иванца. М., 2008: 663-740.
5. Евстигнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике. М., 2010: 250-69.
6. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М., 2011: 316-21.
7. Наркология. Национальное руководство. Под ред. Иванца Н.Н., Анохиной И.П., Винниковой М.А., 2008. 720 с.
8. Cochrane Database Syst Rev. Opioid antagonists for alcohol dependence. Srisurapanont M1, Jarusuraisin N. (2005), Rösner S1, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka (2010).
9. Davidson KM. Diagnosis of depression in alcohol dependence: changes in prevalence with drinking status. *Br J Psychiatry*, 1995 Feb, 166(2): 199-204.
10. Dawson DA et al. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002. *Addiction*, 2005, 100: 281-92.
11. Dawson DA et al. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: A 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31: 2036-45.
12. Grant BF, Goldstein RB, Chou SP. Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol. Psychiatry*, 2009, 14: 1051-66.
13. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005, 62(10): 1097-1106.
14. Kessler RC et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA*, 2003 June 18, 289(23).
15. Kessler RC et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2015.
16. Muller TI et al. Prognostic effect of the variable course of alcoholism on the 10-year course of depression. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 701-6.
17. Rehm J et al. People with Alcohol Use Disorders in Specialized Care in Eight Different European Countries. *Alcohol and Alcoholism*, 2015, 1-9.
18. Saha TD et al. Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psycho Med*, 2006, 36: 931-41.
19. Saha TD et al. The role of alcohol consumption in future classifications of alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*, 2007, 89: 82-92.
20. Smelsen DA et al. Pharmacological treatment of schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *CNS Drugs*, 2008, 22: 903-16.
21. Tsuang MT, Tohen M, Jones PB. Psychiatric epidemiology. Third edition., Wiley-Black Well, 2011: 361-381.
22. US Alcohol Epidemiologic Data Reference Manual, 2006, 8.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

**30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА**

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

# ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В отечественной литературе для обозначения хронической ишемии мозга наиболее часто используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ). Лечение ДЭ является проблемой, далекой от разрешения. Основные направления патогенетической терапии ДЭ включают применение антиагрегантов, вазоактивных препаратов, препаратов нейрометаболического действия. Препарат винпоцетин обладает плейотропным действием, включающим вазоактивный, антиагрегационный, антитромбогенный и нейрометаболический эффекты. Проведено свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30 000 больных, продемонстрировавших его высокую клиническую эффективность. Авторами выполнено наблюдательное исследование эффективности применения винпоцетина у 124 пациентов с ДЭ I, II и III стадии в возрасте от 40 до 55 лет. Анализировали динамику субъективных и объективных неврологических симптомов, когнитивных показателей (MMSE, MoCa, тест рисования часов, тест запоминания 10 слов), оценивали скорость простой зрительно-моторной реакции. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность комплексного лечения с применением винпоцетина в отношении когнитивных расстройств, основных неврологических синдромов и функциональных возможностей головного мозга в условиях хронической ишемии у пациентов среднего возраста, страдающих ДЭ.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, лечение дисциркуляторной энцефалопатии, винпоцетин, сосудистые когнитивные расстройства, функциональное состояние мозга.

E.A. ANTIPENKO, MD, A.V. GUSTOV, MD, Prof.  
Nizhny Novgorod Medical Academy of the Ministry of Health of Russia  
CHRONIC BRAIN ISCHEMIA. CURRENT STATE OF THE PROBLEM

In the Russian literature the term dyscirculatory encephalopathy is most commonly used for designation of the chronic brain ischemia. The therapy of dyscirculatory encephalopathy is a problem that is far from resolution. The major modes of DE pathogenetic therapy are use of antiplatelet agents, vasoactive agents, agents of neurometabolic action. The Vinpocetine drug has pleurotropic action, including vasoactive, antiplatelet, antithrombogenic and neurometabolic effects. More than 100 experimental and clinical studies with use of more than 30 000 patients were conducted that demonstrated its high clinical effectiveness. Authors performed an observation study of Vinpocetine effectiveness in 124 patients with DE of Stage I, II and III aged from 40 to 55 years. The dynamics of subjective and objective neurologic symptoms, cognitive values (MMSE, MoCa, watch drawing test, 10 words memorizing test) was assessed, speed of simple visual and motor reaction was evaluated. The study results demonstrated high effectiveness of complex therapy with use of Vinpocetine with respect to cognitive disturbances, major neurologic syndromes and functional possibilities of the brain in conditions of chronic ischemia in DE patients of middle age.

**Keywords:** chronic brain ischemia, treatment of dyscirculatory encephalopathy, Vinpocetine, vascular cognitive disturbances, functional brain state.

**В** структуре сосудистых заболеваний головного мозга существенное место занимает хроническая прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения, к которой относятся начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия и сосудистая деменция [1]. По данным профилактических осмотров населения, в Российской Федерации хроническая недостаточность мозгового кровообращения выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20–30% случаев и составляет не менее 700 на 100 000 населения, ежегодно регистрируется 3–5 случаев заболевания на 1 000 населения [2]. При этом отмечается тенденция к развитию заболевания в более молодом возрасте [3–6].

До сегодняшнего дня среди специалистов нет единой точки зрения относительно терминов, описывающих кли-

нические проявления при хронической ишемии головного мозга. Англиязычный термин *chronic cerebral ischemia* – хроническая ишемия головного мозга – подразумевает патофизиологическое состояние, которое подтверждается инструментальными методами исследования, но при этом может не являться нозологической формой.

В отечественной литературе для обозначения медленно прогрессирующей хронической недостаточности кровоснабжения мозга наиболее часто используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), предложенный Г.А. Максудовым в 1957 г. Термин «дисциркуляторная» отражает патогенез заболевания (основой изменений в мозге является нарушение его кровоснабжения), а определение «энцефалопатия» указывает на патологию головного мозга (диффузные изменения ткани мозга). ДЭ включена в отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного мозга [7].

В Международной классификации болезней (МКБ-10) термину ДЭ соответствует синдром хронической ишемии головного мозга, проявляющийся в первую очередь в виде сосудистых когнитивных расстройств. Термин *Vascular cognitive impairment* (сосудистые когнитивные расстройства) был введен V. Nachevsky в 1994 г. для обозначения нарушений когнитивных функций вследствие цереброваскулярных заболеваний и прочно закрепился в международной неврологической практике [8, 9].

Именно сосудистые когнитивные расстройства составляют клиническое ядро ДЭ. Выраженность этих нарушений колеблется от легких и умеренных при первой и второй стадиях ДЭ до сосудистой деменции при третьей стадии заболевания. Нейропсихологические и неврологические нарушения на фоне диффузных или многоочаговых изменений головного мозга являются следствием прогрессирующей сосудисто-мозговой недостаточности или повторных нарушений мозгового кровообращения, что соответствует понятию ДЭ в отечественной классификации [10].

Этиологическими факторами развития ДЭ наиболее часто являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз (АС) и их сочетание, а также нарушения венозного оттока, сахарный диабет. Другие заболевания значительно реже являются причиной развития ДЭ [11, 12]. Нарушения сердечного ритма, болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения, наследственные ангиопатии, артериальная гипотензия, церебральный амилоидоз, васкулиты, заболевания крови рассматриваются как дополнительные причины, отягощающие течение хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Недостаточность кровоснабжения мозга, обусловленная длительной и стойкой патологией сердца, в последние годы стала обозначаться как «кардиогенная энцефалопатия». Этот вариант энцефалопатии может развиваться вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, приобретенных пороков и при протезировании клапанов сердца [13].

Существенный вклад в развитие острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения в молодом возрасте вносит наследственно обусловленная патология соединительной ткани [14], а также наследственно обусловленные нарушения свертывающей системы крови [15].

Кроме того, все чаще обращается внимание на значение хронического стресса как причины развития и фактора декомпенсации хронической недостаточности мозгового кровообращения [16–18].

Клиническая картина ДЭ отличается выраженной вариабельностью и зависит от стадии заболевания. Так, при первой стадии заболевания преобладают субъективные проявления в виде легких когнитивных расстройств, жалоб астеноневротического круга, головных болей, головокружения, легких координаторных нарушений. Имеющаяся симптоматика снижает качество жизни пациентов, но не нарушает их социальной и бытовой адаптации. Во второй стадии отмечается нарастание неврологической симпто-

матики с развитием экстрапирамидного, псевдобульбарного, вестибуломожжечкового синдрома. Когнитивные нарушения достигают умеренной степени. Появляются признаки профессиональной и социальной дезадаптации.

Третья стадия проявляется сочетанием нескольких неврологических синдромов. Социальная дезадаптация больных связана с развитием когнитивных нарушений, часто достигающих деменции различной степени тяжести, а также может быть обусловлена нарастанием двигательного дефекта. Когнитивные расстройства различной степени выраженности являются облигатным синдромом ДЭ.

Течение ДЭ вариабельно. Чаще всего встречается медленно прогрессирующий тип течения, реже прогрессирование запускается острым нарушением мозгового кровообращения. Характерно волнообразное течение с периодами стабилизации и обострения, часто связанными с декомпенсацией сосудистого заболевания или соматической патологии. Выделяют три варианта прогрессирования ДЭ: 1) быстрый темп характеризуется сменой стадий в течение двух лет; 2) умеренный темп – в течение 2–5 лет; 3) медленный темп – сменой стадий в течение 5 лет и более.

Для прогноза заболевания имеет значение выделение благоприятного и неблагоприятного типа течения его. Течение ДЭ без острых нарушений относится к благоприятному типу течения, прогрессирующее течение ДЭ с повторными нарушениями мозгового кровообращения – к неблагоприятному. В исследовании Е.И. Чукановой и Е.И. Гусева выделяется «неблагоприятный тип течения» в случаях метаболического синдрома в сочетании с вовлечением двух и более «органов-мишеней» АГ [19].

Лечение ДЭ до сих пор является проблемой, далекой от разрешения, поскольку в большинстве случаев не удается повлиять на неуклонно прогрессирующий характер течения заболевания. В связи с этим целью терапии становится улучшение качества жизни пациентов, предупреждение развития острых сосудистых катастроф и сосудистой деменции. Известно, что наиболее эффективными мерами профилактики как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения является исключение или коррекция основных факторов риска их развития, к которым относятся АГ, заболевания сердца, АС артерий мозга, нарушения реологических свойств крови, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, психоэмоциональные перенапряжения, злоупотребление алкоголем. Популяционная стратегия направлена на информирование населения о факторах риска, связанных с образом жизни, и возможности их коррекции. Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление больных из групп высокого риска с АГ, гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головы и последующее проведение медикаментозного или хирургического лечения [20].

Помимо коррекции модифицируемых факторов риска, в терапевтический комплекс при ДЭ включаются мероприятия по поддержанию мозгового кровотока и метаболизма головного мозга, медикаментозная коррекция

отдельных синдромов и симптомов ДЭ, направленная на улучшение качества жизни больных.

В патогенетической терапии ДЭ выделяют следующие основные направления: применение антиагрегантов, вазоактивных препаратов, препаратов нейрометаболического действия [21]. Для поддержания мозгового кровотока применяют гемангиокорректорные и вазоактивные препараты. Широко применяются тромбоцитарные антиагреганты. К этой группе относят ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловую кислоту), антагонисты аденозиновых рецепторов (клопидогрел, тиклопидин), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол). В настоящее время доказана высокая эффективность всех этих препаратов в профилактике инсульта [22].

Широко применяются препараты с вазоактивным действием: ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, винпоцетин, эуфиллин); блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, нимодипин); альфа-адреноблокаторы (ницерголин); препараты с полимодальным действием (гексобендин + этамиван + этофиллин, гинкго билоба, дигидроэргокриптин + кофеин, никотиновая кислота + гамма-аминомасляная кислота и др.). Предпочтение отдается препаратам с полимодальным, плейотропным действием, что обусловлено необходимостью воздействия на различные звенья патогенеза хронической цереброваскулярной недостаточности и вынужденной полипрагматией у пациентов данной категории.

Одним из наиболее широко применяющихся в клинической практике препаратом является винпоцетин. Препарат обладает сосудорасширяющим и антиагрегационным действием, увеличивает мозговой кровоток, повышает антитромбогенный потенциал эндотелия, улучшает транспорт кислорода к ткани мозга, повышает переносимость гипоксии [23–26].

Сосудорасширяющее действие препарата в первую очередь проявляется в артериях мелкого и среднего калибра, что особенно важно в случае развития хронической цереброваскулярной недостаточности на фоне АГ [27]. При этом винпоцетин обладает «эутонизирующим» – модулирующим влиянием на тонус сосудов, не вызывая избыточного расширения или сужения их [28]. Применение винпоцетина не усугубляет нарушения венозного оттока из полости черепа, что выгодно отличает его от многих вазоактивных препаратов [29]. Не менее значимым является способность препарата восстанавливать ауторегуляцию мозгового кровообращения, значительно нарушенную вследствие атеросклеротического поражения сосудов и/или на фоне длительно существующей АГ [30].

Положительное влияние препарата на реологические свойства крови обусловлено снижением агрегации тромбоцитов и повышением пластичности (трансформируемости) эритроцитов, что было выявлено при проведении курсового внутривенного введения препарата [31, 32]. Нейропротективное действие препарата проявляется в активизации процессов аэробного окисления, повышении утилизации глюкозы и кислорода, его антиоксидантной активности [29]. Подобное сочетание вазоактивных и

нейрометаболических эффектов позволяет говорить о плейотропности препарата.

За весь период использования винпоцетина в клинической практике было проведено свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30 000 больных. В исследовании, проведенном коллективом Научного центра неврологии, была продемонстрирована клиническая эффективность винпоцетина при цереброваскулярной патологии в сочетании с улучшением параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза [2].

В 2010 г. были опубликованы результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической программы КАЛИПСО, продемонстрировавшие высокую эффективность препарата в отношении субъективных расстройств и неврологических проявлений ДЭ, в т. ч. у пациентов с АГ. Выявлен дозозависимый эффект препарата и его хорошая переносимость при длительном применении. Результаты проведенного исследования позволили рекомендовать для применения в широкой практике модифицированную схему применения препарата, включающую курс внутривенного введения винпоцетина по 25 мг/сут в первые 4 дня и по 50 мг/сут с 5-го по 7-й день, с последующим переходом на пероральный прием винпоцетина по 10 мг 3 раза в день в течение 90 дней. Показано, что в составе комплексной терапии винпоцетин способствует снижению риска развития прогрессирования ДЭ [33].

На базе неврологической клиники Нижегородской областной клинической больницы (НОКБ) им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород) нами было проведено наблюдательное исследование эффективности применения винпоцетина у 124 пациентов с ДЭ первой (41 человек), второй (41 человек) и третьей (42 человека) стадии в возрасте от 40 до 55 лет, средний возраст составил  $47,9 \pm 5,2$  года, среди них было 42 мужчины, 82 женщины. Выбор данной возрастной категории определялся повсеместно наблюдающейся тенденцией к омоложению когорты больных с цереброваскулярной патологией. Этиологическими факторами развития ДЭ являлись АГ (64 пациентов), АС (35 пациентов), а также сочетание АГ и АС (25 пациентов). В исследование не включались пациенты с пароксизмальной и постоянной формой мерцательной аритмии, постоянной электрокардиостимуляцией, декомпенсированной соматической патологией – дыхательной недостаточностью, тяжелой стенокардией (III-IV функциональный класс), сердечной недостаточностью III стадии, 4-го функционального класса; некомпенсированным сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями.

Диагностика ДЭ и основного сосудистого заболевания проводилась на основании данных анамнеза, исследования соматического и неврологического статуса, КТ или МРТ головного мозга, ультразвукового исследования экстракраниальных артерий, нейроофтальмологического обследования. Оценку субъективных признаков ДЭ проводили с помощью 5-балльной шкалы: 0 – симптом отсутствует, 1 – легкая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительно выраженные проявления, 4 – тяжелые проявления. Выраженность каждого

из объективных неврологических синдромов (вестибуло-мозжечкового, пирамидного, экстрапиримидного, чувствительных и псевдобульбарных нарушений) оценивали по 5-балльной шкале, в которой: 0 баллов соответствовало отсутствию симптоматики, 1 балл – легким проявлениям, 2 балла – умеренно выраженным проявлениям, 3 балла – значительно выраженным проявлениям, 4 балла – тяжелым проявлениям. Максимальная суммарная оценка, отражающая тяжесть субъективных признаков заболевания и неврологических нарушений по шкале, соответствует 32 баллам, отсутствие симптомов – 0 баллов. Для оценки когнитивной сферы применяли Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), Монреальскую когнитивную шкалу (MoCa), тест рисования часов, тест запоминания 10 слов. Также оценивали скорость простой зрительно-моторной реакции по методике М.П. Мороз (2003). Состояние пациентов контролировали при поступлении в стационар (до начала терапии) и по окончании курса лечения (через 1,5 месяца наблюдения). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistika. При описании результатов исследования количественные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Сравнение групп при двух измерениях на протяжении периода наблюдения проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Медикаментозная терапия включала воздействие на ведущий этиологический фактор развития ДЭ. Больные с АГ и ИБС продолжали принимать терапию, назначенную и скорректированную до включения в исследование. Также всем больным назначались антиагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты). За время наблюдения схемы лечения оставались постоянными.

В курс терапии включали препарат вазоактивного и метаболического действия винпоцетин и ноотропный препарат пирацетам. Винпоцетин назначали по 4 мл (20 мг) в/в капельно на 200 мл физиологического раствора 1 р/сут ежедневно в течение 10 дней. По окончании парентерального курса введения винпоцетина препарат назначался перорально по 10 мг 3 раза в день в течение 1 месяца. Пирацетам применялся по 5 мл (1 000 мг) в/в струйно на 10 мл физиологического раствора один раз в сутки ежедневно в течение 10 дней. Кроме медикаментозного лечения, все пациенты получали курс физиотерапевтического лечения, включавшего занятия лечебной гимнастикой, кислородотерапию, магнитотерапию. Длительность наблюдения составила 1,5 месяца.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при НОКБ им. Н.А. Семашко. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

По окончании курса лечения субъективно у пациентов с ДЭ I и III стадии имелось уменьшение головной боли, головокружения, улучшение памяти. Пациенты с ДЭ II стадии отмечали уменьшение головокружения и утомляемости (табл. 1).

**Таблица 1.** Динамика жалоб пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Стадия ДЭ	До лечения	После лечения
<b>Головная боль (в баллах)</b>		
Первая	2,12 ± 0,13	<b>1,1 ± 0,2*</b>
Вторая	2,82 ± 0,14	1,53 ± 0,22*
Третья	3,26 ± 0,16	<b>2,42 ± 0,18*</b>
<b>Головокружение и/или неустойчивость при ходьбе (баллы)</b>		
Первая	2,63 ± 0,20	<b>1,52 ± 0,21*</b>
Вторая	2,87 ± 0,14	<b>2,22 ± 0,14*</b>
Третья	3,17 ± 0,18	<b>2,71 ± 0,17*</b>
<b>Снижение слуха и/или шум в ушах (баллы)</b>		
Первая	0,58 ± 0,21	0,52 ± 0,33
Вторая	1,78 ± 0,21	1,35 ± 0,22
Третья	3,14 ± 0,15	3,0 ± 0,16
<b>Утомляемость, общая слабость (баллы)</b>		
Первая	2,53 ± 0,11	2,31 ± 0,11
Вторая	2,22 ± 0,13	2,0 ± 0,13*
Третья	3,23 ± 0,17	2,97 ± 0,17
<b>Снижение настроения, неустойчивость настроения (баллы)</b>		
Первая	2,38 ± 0,22	2,05 ± 0,27
Вторая	2,89 ± 0,16	2,54 ± 0,15
Третья	3,45 ± 0,21	3,02 ± 0,22
<b>Нарушения сна (баллы)</b>		
Первая	2,15 ± 0,17	1,87 ± 0,14
Вторая	2,65 ± 0,14	2,35 ± 0,16
Третья	2,38 ± 0,17	2,19 ± 0,17
<b>Снижение памяти (баллы)</b>		
Первая	1,92 ± 0,13	0,54 ± 0,15*
Вторая	2,97 ± 0,21	2,47 ± 0,19*
Третья	3,98 ± 0,21	3,22 ± 0,18*
<b>Двигательные нарушения (в т. ч. нарушения глотания) (баллы)</b>		
Первая	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
Вторая	1,21 ± 0,15	1,14 ± 0,16
Третья	2,94 ± 0,19	2,87 ± 0,17
<b>Чувствительные нарушения (баллы)</b>		
Первая	0,5 ± 0,15	0,5 ± 0,15
Вторая	0,78 ± 0,17	0,77 ± 0,18
Третья	1,68 ± 0,18	1,43 ± 0,21

\*  $p < 0,05$  по сравнению со средним баллом до лечения.

В отношении динамики объективных неврологических синдромов при всех трех стадиях статистически значимое улучшение было достигнуто в отношении вестибуло-мозжечковых ( $p = 0,04$ ) и когнитивных нарушений ( $p = 0,03$ ). Динамика суммарного балла тяжести клинических проявлений отражала достоверное уменьшение выраженности клинических проявлений ДЭ при второй и третьей стадиях заболевания (табл. 2). Динамика когнитивных показателей представлена в таблице 3.

**Таблица 2. Динамика тяжести клинической симптоматики в группах сравнения**

	ДЭ I стадии Суммарный балл тяжести нарушений	ДЭ II стадии Суммарный балл тяжести нарушений	ДЭ III стадии Суммарный балл тяжести нарушений
До лечения	12,6 [9,2; 14,1]	17,6 [16,1; 19,1]	29,7 [26,9; 32]
После лечения	9,9 [8,1; 10,3]	<b>12,2 [10,7; 14,3]*</b>	<b>24,8 [23; 26,3]*</b>

\*  $p < 0,05$  по сравнению с суммарным баллом до лечения.

По данным шкалы MMSE выявлена статистически значимая положительная динамика при всех трех стадиях заболевания. Такая же тенденция выявлялась при

**Таблица 3. Динамика когнитивных показателей**

Стадия ДЭ	До лечения	После лечения
<b>MMSE (в баллах)</b>		
ДЭ I стадии	28,6 ± 0,2	29,3 ± 0,2*
ДЭ II стадии	26,0 ± 1,1	<b>29,2 ± 0,2*</b>
ДЭ III стадии	23,9 ± 1,1	<b>26,3 ± 1,0*</b>
<b>Тест запоминания 10 слов (число слов)</b>		
ДЭ I стадии	7,0 ± 1,8	<b>8,7 ± 1,6*</b>
ДЭ II стадии	6,0 ± 1,3	<b>8,0 ± 1,6*</b>
ДЭ III стадии	4,5 ± 1,1	5,8 ± 1,7
<b>Тест рисования часов (в баллах)</b>		
ДЭ I стадии	9,8 ± 0,7	9,8 ± 0,8
ДЭ II стадии	8,5 ± 1,2	9,2 ± 1,1
ДЭ III стадии	5,3 ± 1,1	<b>7,0 ± 1,6*</b>
<b>MoCa (в баллах)</b>		
ДЭ I стадии	29,1 ± 0,2	29,3 ± 0,2
ДЭ II стадии	23,6 ± 0,3	<b>25,2 ± 0,2*↑</b>
ДЭ III стадии	16,7 ± 0,2	17,5 ± 0,2

\* Отличие от исходного уровня ( $p \leq 0,05$ ).

проведении теста на запоминание 10 слов и теста рисования часов. Показатели шкалы MoCa позволяют более точно оценить когнитивные функции. Нами выявлено улучшение когнитивных функций при ДЭ II и III стадии. При ДЭ I стадии значимого нарушения когнитивных функций не выявлено, что может быть связано с малой выраженностью когнитивного дефекта на этой стадии заболевания.

Отмечалась положительная динамика показателей простой зрительно-моторной реакции при ДЭ I и II стадии. В таблице 4 показана динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции – «устойчивость нервной реакции» (УР). Измерение времени реакции – классический психофизиологический метод оценки поведенческих реакций и функционального состояния человека [34]. Простая зрительно-моторная реакция отражает способность головного мозга к формированию функциональных систем. Между тем способность к компенсаторной морфофункциональной перестройке нейронных систем мозга является одним из механизмов реализации нейропластичности – основы компенсации при повреждении мозговой ткани.

**Таблица 4. Динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции «устойчивость нервной реакции»**

Стадия ДЭ	До лечения (в баллах)	После лечения (в баллах)
ДЭ I стадии	0,80 ± 0,07	1,50 ± 0,08*
ДЭ II стадии	-0,23 ± 0,09	1,10 ± 0,07*
ДЭ III стадии	-0,30 ± 0,07	0,36 ± 0,09

\* Отличие от исходного уровня ( $p \leq 0,05$ ). Данные представлены в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – среднеквадратичное отклонение.

За время наблюдения не было выявлено нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата. Результаты исследования демонстрируют высокую эффективность комплексного лечения с применением винпоцетина в отношении когнитивных расстройств, основных неврологических синдромов и функциональных возможностей головного мозга в условиях хронической ишемии у пациентов среднего возраста, страдающих ДЭ.

Таким образом, полученные в проведенном нами наблюдательном исследовании результаты соотносятся с известными данными об эффективности и безопасности применения винпоцетина в составе комплексной терапии у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Плейотропность препарата позволяет относить его к средствам патогенетически обоснованной терапии, а безопасность при длительном применении дает возможность рассматривать винпоцетин как компонент непрерывной мультимодальной нейротропной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1040 с./ Neurology: national guidance. Ed. by E.I. Gusev, A.N. Konovalov, V.I. Skvortsova et al. M.: GEOTAR-Media, 2010. 1040 p.
2. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2007, 1(1): 10-16./Suslina Z.A. Vascular brain pathology: results and prospects. *Annaly Klinicheskoy I Experimentalnoy Nevrologii*, 2007, 1 (1): 10-16.
3. Анисимова А.В. Прогностическое значение гемореологических и морфоденситометрических параметров клеток крови для оценки прогрессирования цереброваскулярной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2011, 11: 46-48./Anisimova A.V. Prognostic value of hemorheologic and morphodensitometric parameters of blood cells for evaluation of cerebrovascular insufficiency progress evaluation. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2011, 11: 46-48.
4. Атаян А.С., Фоякин А.В., Машин В.В. Идиопатическая артериальная гипотензия: неврологические нарушения, церебральная и центральная гемодинамика. *Анналы клинической неврологии*, 2011, 5(2): 4-7./Atayan A.S., Fonyakin A.V., Mashin V.V. Idiopathic arterial hypotension: neurological disturbances, cerebral and central hemodynamics. *Annaly Klinicheskoy Nevrologii*, 2011, 5 (2): 4-7.
5. Гафаров В.В. Влияние депрессии на риск возникновения инсульта у мужчин в возрасте 25-64 лет. *Неврологический журнал*, 2006, 3: 26-29./Gafarov V.V. Depression effect on risk of stroke occurrence in men aged 25-64. *Nevrologicheskyy Zhurnal*, 2006, 3: 26-29.
6. Кулеш С.Д., Лихачев С.А., Филина Н.А. Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2012, 6 (1): 14-19./Kulesh S.D., Likhachev S.A., Filina N.A. Five-year survival after the cerebral stroke. *Annaly Klinicheskoy Nevrologii*, 2012, 6 (1): 14-19.
7. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1985, 9: 1281-1288./Shmidt E.V. Classification of vascular lesions of brain and spinal cord. *Korsakov Zhurnal Nevropatologii I Psikhiiatrii*, 1985, 9: 1281-1288.
8. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 246-55.
9. Chui HC. Vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 2006, 2: 171-8.
10. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*, 2006, 8 (8): 72-79./Levin O.S. Dyscirculatory encephalopathy: modern ideas about mechanisms of development and treatment. *Consilium medicum*, 2006, 8 (8): 72-79.
11. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 228 с./Vereschagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Brain pathology at atherosclerosis and arterial hypertension. M: Meditsina. 1997, 228 p.
12. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. *Кардиология*, 2004, 3: 4-8./Vereschagin N.V., Suslina Z.A., Maximova M.Y. Arterial hypertension and cerebrovascular pathology: modern view of the problem. *Kardiologia*, 2004, 3: 4-8.
13. Фоякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии. *Consilium medicum*, 2012, 4(2): 5-9./Fonyakin A.V., Mashin V.V., Geraskina L.A. Cardiogenic encephalopathy. Risk factors and approaches to therapy. *Consilium medicum*, 2012, 4(2): 5-9.
14. 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, 5: 94-96./Sidorova O.P., Kotov S.V., Poplavskaya N.M. Cerebral vascular pathology at hereditary dysplasia of connective tissue. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2012, 5: 94-96.
15. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study. *Lancet*, 2010 [cited 2014 Oct 31], 376(9735): 112-23.
16. Григорьева В.Н. Роль эмоционального напряжения в развитии начальных форм хронической цереброваскулярной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2000, 5: 14-17./Grigorieva V.N. Role of emotional stress in development of initial forms of chronic cerebrovascular insufficiency. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2000, 5: 14-17.
17. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 784 с./Troshin V.D. Stress and stressogenic disturbances: diagnostics, therapy, prevention. M.: Medical Information Agency LLC, 2007, 784 p.
18. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 3: 12-17./Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Dyscirculatory encephalopathy: algorithm of diagnostics and therapy in patients with arterial hypertension. *Nevrologia, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2010, 3: 12-17.
19. Чуканова Е.И. Опыт длительного курсового применения нейрометаболических препаратов в лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности (фармакоэкономические аспекты). *Качественная клиническая практика*, 2003, 4: 3-6./Chukanova E.I. Experience of long-term course application of neurometabolic drugs in therapy of chronic cerebral vascular insufficiency (pharmacoeconomic aspects). *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2003, 4: 3-6.
20. Epstein FH. Стратегия массовой профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. *Терапевтический архив*, 1985, 11: 94-97./Epstein FH. Strategy of mass prevention of major cardiovascular diseases in adults. *Terapevicheskyy Arkhiv*, 1985, 11: 94-97.
21. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В. Комплексное лечение хронических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий). *Consilium Medicum*, 2011, 1: 5-8./Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Complex therapy of chronic vascular brain diseases (dyscirculatory encephalopathies). *Consilium Medicum*, 2011, 1: 5-8.
22. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. 2-е изд., доп. и перераб., М.: МЕДпресс-информ, 2009. 325 с./Suslina Z.A., Varakin Y.A., Vereschagin N.V. Vascular brain diseases. Epidemiology. Pathogenetic mechanisms. Prevention. Ed. 2, revised and enlarged, M.: MEDpress-inform, 2009, 325 p.
23. Ваизова О.Е., Венгерский А.И., Алифирова В.М. Влияние винпоцетина (кавинтона) на функцию эндотелия у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение к журналу «Инсульт»*, 2006, 16: 46-49./Vaizova O.E., Vengersky A.I., Alifirova V.M. Effect of Vinpocetine (cavinton) on the endothelium function in chronic brain ischemia patients. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2006, 16: 46-49.
24. Жлоба А.А., Никитина В.В. Нарушение мозгового обмена при расстройствах кровообращения и их коррекция кавинтоном. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2006, 4: 67-69./Zhloba A.A., Nikitina V.V. Disorder of cerebral circulation at circulatory disturbances and their correction by cavinton. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2006, 4: 67-69.
25. Ley M, Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with perivinkle extract. London: BL Publications, Detroit Lakes MN., 2000. 117 p.
26. Григорьева А.Н., Нестерова М.В. Влияние кавинтона форте на церебральную гемодинамику и механизмы ауторегуляции мозгового кровотока у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009, 7: 90-91./Grigorieva A.N., Nesterova M.V. Cavinton Forte effect on cerebral hemodynamics and cerebral blood flow autoregulation mechanism in patients with chronic disturbances of brain circulation. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2009, 7: 90-91.
27. Суслина З.А. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *РМЖ*, 2003, 10: 1170-1174./Suslina Z.A. Cavinton in therapy of patients with ischemic disturbances of cerebral blood flow. *RMZ*, 2003, 10: 1170-1174.
28. Хорват Ш. Кавинтон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Orvosi Hetilap*, 2001, 8: 383-389./Khrvat S. Cavinton in therapy of chronic brain insufficiency. *Orvosi Hetilap*, 2001, 8: 383-389.
29. Камчатнов П.Р., Зайцев К.А., Чугнунов А.В. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможность применения кавинтона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт*, 2010, 4: 52-56./Kamchatnov P.R., Zaytsev K.A., Chugunov A.V. Chronic disturbances of brain circulation: possibility of cavinton application. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2010, 4: 52-56.
30. Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetin. *Acta Pharm Hung*, 1996, 66(5): 213-224.
31. Hayakava M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneim-Forschung*, 1992, 42(4): 425-427.
32. Сапари Л., Хорват Б., Алексии Т. Влияние кавинтона на реологические свойства крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2006, 6: 42-49./Sapari L., Khorvat B., Aleksii T. Cavinton effect on rheologic blood properties in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2006, 6: 42-49.
33. Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа КАЛИПСО. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 110(12): 49-52./Chukanova E.I. Effectiveness of cavinton in therapy of patients with chronic cerebrovascular circulation. Russian multi-center clinical and epidemiological program CALIPSO. *Korsakov Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii*, 2010, 110 (12): 49-52.
34. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Береснева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье: учебное пособие. М.: Изд-во РУДН, 2006. 284 с./Agadzhanyan N.A., Baevsky R.M., Beresneva A.P. Problems of adaptation and teaching of health: textbook. M.: Publishing House RUDN, 2006. 284 p.

# КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

## В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Спектр заболеваний нервной системы, при которых патогенетически обоснованно применение витаминов группы В, прежде всего тиамина, пиридоксина и цианокобаламина, разнообразен. Он включает поражение центральной и периферической нервной системы дисметаболического, токсического, инфекционного генеза, неврологические проявления дегенеративных заболеваний позвоночника, болевые синдромы. Витамины группы В обладают нейропротективными и анальгетическими свойствами, сочетаются с препаратами из различных фармакологических классов, что позволяет добиться положительного терапевтического эффекта, используя более низкие дозы последних и уменьшая риск развития нежелательных побочных явлений.

**Ключевые слова:** полинейропатия, боль, нейропатическая боль, алкоголизм, демиелинизация, витамины группы В, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин.

G.N. BEL'SKAYA, MD, Prof., E.I. LUZANOVA, PhD in medicine, D.A. SERGIENKO, S.B. STEPANOVA, PhD in medicine, L.D. LAZAREVA, PhD in medicine

South Ural State Medical University, MoH RF, Chelyabinsk

**B VITAMIN COMPLEX IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS**

The spectrum of the nervous system diseases in which administration of B vitamins is pathogenetically justified, especially thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin, is varied. The diseases include dysmetabolic, toxic, infectious lesions of the central and peripheral nervous system, neurological manifestation of degenerative spine diseases, and pain syndromes. B-group vitamins possess neuroprotective and analgesic properties, can be combined with other pharmacological classes of drugs, thus allowing to achieve a positive therapeutic effect with a lower dose of those and reducing the risk of adverse effects.

**Keywords:** polyneuropathy, pain, neuropathic pain, alcoholism, demyelination, B-group vitamins, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin.

**М**ногие витамины являются кофакторами основных метаболических процессов, таких как гликолиз, цикл Кребса, работа дыхательных цепей, обмен аминокислот. Безусловно, все ткани организма нуждаются в витамин-зависимых биохимических реакциях. Особое значение они имеют для нормального функционирования нервной системы [1].

Тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин, кобаламин и фолиевая кислота – вещества, объединяемые в группу витаминов В [2]. В головном мозге метаболические реакции, в осуществлении которых необходимы витамины, связаны с синтезом нейротрансмиттеров. Так, тиамин, активная форма которого – тиамин пирофосфат (ТПФ), влияет на состояние ацетилхолиновых систем. Пиридоксин (пиридоксин фосфат) участвует в реакциях декарбоксилирования, что отражается на синтезе ГАМК из глутамата, серотонина из 5-гидрокситриптофана и, возможно, допамина из дигидроксифенилаланина. В норме концентрация пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) в головном мозге примерно в 100 раз выше, чем в крови. С недостатком витамина В<sub>6</sub> связывают различные метаболические и морфологические нарушения, такие как уменьшение ветвления дендритов, снижение количества синапсов и миелинизированных аксонов. Эти процессы имеют клинические проявления в виде нарушения поведения, развития эпилептических приступов и формирования двигательных расстройств [1].

Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) является незаменимым соединением для работы мозга. Его активная форма ТПФ – ключевой кофактор ферментов цикла Кребса и пентозного шунта транскетолазы – биохимических реакций, обеспечивающих нормальное функционирование нейрональных мембран, энергетических процессов в клетке. Дефицит тиамина может быть как приобретенным, так и генетически обусловленным вследствие уменьшения аффинности ферментных комплексов основных путей метаболизма к ТПФ. Среди генетических заболеваний тиамин-зависимыми являются синдром кленового сиропа и редкая форма раннего лактат-ацидоза. Оба состояния откликаются на терапию высокими дозами витамина В<sub>1</sub> [1].

**В многочисленных экспериментальных и клинических работах показано, что использование витаминов группы В может способствовать регрессу чувствительных, вегетативных проявлений полиневропатии, уменьшению нейропатической боли за счет стимуляции антиноцицептивной системы спинного мозга**

Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>), его активная форма метилкобаламин необходимы для полноценного функционирования фолатного цикла, синтеза метионина из гомоцистеина, деления клеток и кроветворения [1].

Спектр заболеваний нервной системы, при которых патогенетически обоснованно применение витаминов группы В, прежде всего В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, разнообразен. Это и поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) дисметаболического, токсического, инфекционного генеза, и неврологические проявления дегенеративных заболеваний позвоночника, различные болевые синдромы.

**При хроническом дефиците В<sub>1</sub> наблюдается дистальная сенсорно-моторная полиневропатия, клинически сходная с поражением ПНС диабетического и алкогольного генеза, при недостатке пиридоксина поражаются чувствительные волокна, а низкое содержание В<sub>12</sub> в организме приводит к формированию пернициозной анемии, дегенерации спинного мозга с поражением задних канатиков и дистальной сенсорной полиневропатии**

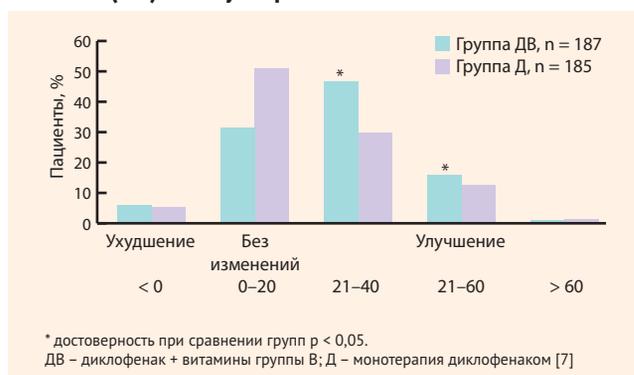
Кроме того, недостаточность витаминов группы В как таковая приводит к развитию полиневропатии. Так, при хроническом дефиците В<sub>1</sub> наблюдается дистальная сенсорно-моторная полиневропатия, клинически сходная с поражением ПНС диабетического и алкогольного генеза [3]. При недостатке пиридоксина преимущественно симметрично поражаются чувствительные волокна [3], а низкое содержание В<sub>12</sub> в организме приводит к формированию пернициозной анемии, дегенерации спинного мозга с поражением задних канатиков и дистальной сенсорной полиневропатии [3].

Препараты витаминов группы В широко и успешно используются в комплексной терапии осложнений сахарного диабета. Механизм действия тиамин при диабетической невропатии может быть связан с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии [4]. Достаточная концентрация тиамин исключительно важна для обеспечения энергетических процессов нервной ткани, восстановления нормального аксонального транспорта в нервных волокнах [4]. В многочисленных экспериментальных и клинических работах показано [3, 5], что использование витаминов группы В может способствовать регрессу чувствительных, вегетативных проявлений полиневропатии, уменьшению нейропатической боли за счет стимуляции антиноцицептивной системы спинного мозга [4].

Комбинации витаминов группы В применяются и для лечения болевых синдромов. В настоящее время продолжается изучение их анальгетических свойств. Актуальность подобных работ продиктована стремлением сделать противоболевую терапию более безопасной для пациента. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), риски развития гастроинтестинальных и сосудистых (как кардиоваскулярных, так и церебральных тромбозов) осложнений остаются на высоком уровне. Диклофенак – это наиболее часто назначае-

мое НПВС в мире [7] в средней дневной дозировке от 75 до 150 мг. Являясь «золотым стандартом» в терапии ноцицептивной боли, диклофенак включается в дизайн большинства исследований, посвященных вопросам анальгезии. Механизм действия диклофенака, как любого НПВС, основан на блокировании синтеза простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы и вовлечении калиевых каналов. Противовоспалительный эффект обусловлен воздействием на липоксигеназу, уменьшением действия лейкотриенов и фосфолипазы А2 [7]. С другой стороны, именно эти механизмы лежат в основе развития наиболее опасных осложнений терапии НПВС. В связи с этим на основании экспериментальных данных продолжают поиски не только препаратов с лучшим профилем безопасности, но и возможных комбинаций, усиливающих лечебные свойства НПВС. Так, по данным двойного слепого рандомизированного клинического исследования, сочетание диклофенака в дозе 75 мг/сут и витаминов группы В (тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианкобаламин 5 мг) в парентеральной форме позволяет получить более выраженный анальгетический эффект при острой суставной и травматической боли [8, 9]. Другое крупное многоцентровое рандомизированное исследование (The DOLOR) показало, что комбинированное лечение (диклофенак 50 мг и витамины группы В: В<sub>1</sub> 50 мг; В<sub>6</sub> 50 мг, В<sub>12</sub> 1 мг) при люмбагии более эффективно по сравнению с монотерапией диклофенаком. В группе, принимавшей комбинированную терапию, быстрее уменьшалась интенсивность болевого синдрома, оцененная по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (рис. 1), и улучшалась функциональная активность (движение, ночной сон, ходьба, зависимость от окружающих) (рис. 2 и 3).

**Рисунок 1. Выраженность болевого синдрома по ВАШ (мм) на 3 сут терапии**



Исследователи наблюдали потенцирование витаминами группы В обезболивающего эффекта НПВС, сокращение сроков лечения и уменьшение риска нежелательных побочных реакций. Подобный результат может быть объяснен тем, что большинство пациентов, включенных в исследование, имели смешанный характер боли. Как известно, диклофенак оказывает действие преимущественно на ноцицептивную (воспалительную) боль, тогда

как витамины группы В подавляют процессы, лежащие в основе нейропатической боли [7, 10]. С учетом этих двух разных механизмов действия добавление витаминов группы В оправданно и при лечении хронической боли в нижней части спины [7].

Положительные результаты получены и при терапии нейропатической боли иной локализации. На модели тригеминальной боли продемонстрировано потенцирование обезболивающего эффекта карбамазепина при добавлении витаминов группы В [11]. Также было описано уменьшение частоты развития габапентин-обусловленных побочных реакций при сочетании данного антиконвульсанта с витаминами группы В у пациентов с нейропатической болью [11].

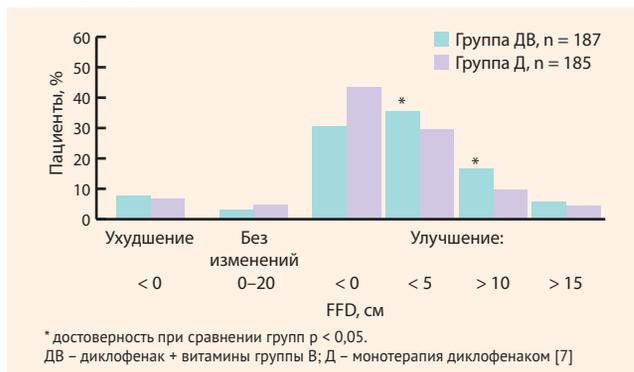
Кроме того, была замечена способность витаминов группы В усиливать антиоксидантную систему организма. Британское рандомизированное контролируемое исследование, охватившее 96 пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта, показало, что на фоне приема фолиевой кислоты, витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в течение 14 сут после развития инфаркта мозга наблюдалось достоверное увеличение общей плазменной антиоксидантной мощности, снижение концентрации СРБ, малонового диальдегида и гомоцистеина [12]. Применение витаминов группы В для коррекции гипергомоцистеинемии с целью профилактики тромботических осложнений (сердечно-сосудистых и церебральных) среди пациентов с сосудистыми факторами риска и находящихся на гемодиализе рекомендуется многими исследователями [2].

Дефицит витаминов группы В играет ведущую роль в патогенезе поражения нервной системы при алкоголизме и приводит к развитию полинейропатии, энцефалопатии Гайе – Вернике, алкогольной деменции. Снижение концентрации тиамин в организме может быть вызвано несбалансированным, в основном углеводным питанием, повышенным потреблением витамина В<sub>1</sub> для утилизации алкоголя, нарушением всасывания тиамин и других витаминов группы В вследствие развития синдрома мальабсорбции [3]. Указанные расстройства приводят к разрушению миелина и дегенерации аксонов.

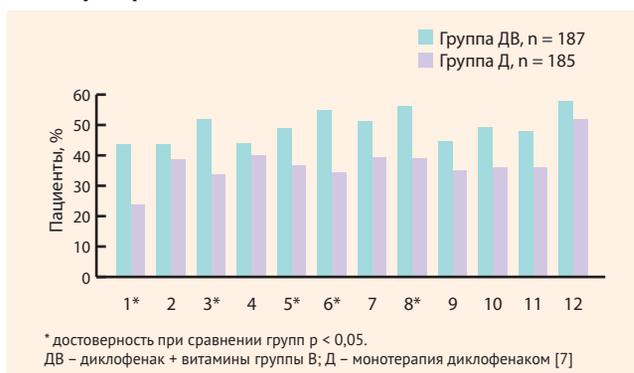
**Витамины группы В сочетаются с препаратами разных фармакологических классов (антиконвульсантами, глюкокортикостероидами, НПВС), что позволяет добиться более быстрого и выраженного анальгетического действия, используя более низкие дозы последних и уменьшая риск развития нежелательных побочных эффектов**

Одним из тяжелых проявлений хронической алкогольной интоксикации ЦНС является центральная дегенерация мозолистого тела (болезнь Маркиафавы – Биньями (БМБ)). Экстрапонтинный миелинолиз характеризуется демиелинизацией и некрозом мозолистого тела и белого вещества полушарий [13, 14]. Причиной развития данного состояния

**Рисунок 2. Увеличение расстояния при выполнении теста «пальцы – пол» (Finger-to-Floor Distance – FFD, см) на 3 сут терапии**



**Рисунок 3. Динамика показателя функциональной активности пациента (Patient Functionality Questionnaire – PFQ, показатели качества жизнедеятельности) на 3 сут терапии**



называют недостаток комплекса витаминов группы В [13]. Клиническая картина БМБ складывается из психических нарушений, изменения личности, галлюцинаций, снижения интеллекта вплоть до деменции, дизартрии, пирамидного синдрома, нарушения равновесия, эпилептических приступов, симптомов межполушарного разобщения, изменения сознания вплоть до комы и, в конечном счете, гибели больного. Описанные нарушения могут иметь острое, подострое и хроническое течение. Быстрое развитие очаговой неврологической симптоматики и нарушения сознания имеют, как правило, неблагоприятный прогноз. Хронические формы склонны к многолетнему прогрессированию и сопровождаются выраженными когнитивными нарушениями. При МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и FLAIR выявляется очаговое поражение мозолистого тела, которое может распространяться на рядом расположенное белое вещество полушарий, в отдельных случаях вовлекаются хиазма, зрительный тракт, передняя спайка, ограда, ножки мозжечка, серое вещество коры и субкортикальные U-волокна. При затяжном течении наблюдается выраженная атрофия мозолистого тела [13]. Подобные нарушения могут встречаться у людей пониженного питания с алиментарным дефицитом витаминов группы В. В литературе при-

водятся сведения о клиническом и нейровизуализационном улучшении на фоне лечения БМБ большими дозами тиамин и пиридоксина (750 мг/сут внутривенно) в комбинации с витамином В<sub>12</sub> внутримышечно [13–15].

Недостаток витамина В<sub>1</sub> усугубляет токсическое действие этанола на ПНС, способствуя развитию алкогольной полинейропатии, которая в России является одной из самых часто встречаемых форм генерализованного поражения периферических нервов и диагностируется у 10% лиц в возрасте от 40 до 70 лет, страдающих алкоголизмом [3]. Подобный вариант патологии ПНС в большинстве случаев развивается медленно, вовлекаются дистальные отделы нижних конечностей, затем их проксимальные отделы и дистальные отделы верхних конечностей, выявляется аксонопатия [16].

Назначение витаминов группы В в неврологической практике имеет законное обоснование: они включены в ряд федеральных стандартов оказания медицинской помощи при ряде заболеваний: остром рассеянном энцефаломиелите (G 36), поражении лицевого нерва (G 51.0), вирусном энцефалите и миелите (G 05.1), полиневропатии (G 61 G 63) и мононейропатии (G 56, G57), радикулопатии как следствии вертеброгенных причин. Назначение витаминов группы В особенно оправданно при смешанной боли, в т. ч. при остром корешковом синдроме вследствие дегенеративных изменений позвоночника.

Витамины группы В обладают нейропротективными свойствами и анальгетическим эффектом в отношении нейропатической боли, что было показано в многочисленных исследованиях [11]. Интерес клиницистов и ученых к этой группе препаратов не ослабевает по двум причинам: наличие низкого риска развития

**Крупное многоцентровое рандомизированное исследование (The DOLOR) показало, что комбинированное лечение (диклофенак 50 мг и витамины группы В: В<sub>1</sub> 50 мг; В<sub>6</sub> 50 мг, В<sub>12</sub> 1 мг) при люмбагии более эффективно по сравнению с монотерапией диклофенаком**

побочных реакций от использования витаминов группы В и их адьювантный эффект при комбинированном лечении боли. Витамины группы В сочетаются с препаратами разных фармакологических классов (антиконвульсантами, глюкокортикостероидами, НПВС), что позволяет добиться более быстрого и выраженного анальгетического действия, используя более низкие дозы последних и уменьшая риск развития нежелательных побочных эффектов [11]. Таким образом, витамины группы В по-прежнему широко применяются в клинической практике.



## ЛИТЕРАТУРА

- Brady S, Siegel GR, Albers W, Price D. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, 7th ed. Academic Press, 2005, 1016 p.
- Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(1): 54–63.
- Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 2: 84–87.
- Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium Medicum*, 2014, 16(4): 12–19.
- Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan*, 2005, 14(2): 48–54.
- Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*, 2009 Nov, 25(11): 2589–2599. doi: 10.3111/13696990903246911.
- Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodríguez-Silverio J, Flores-Murrieta J, Carrasco-Portugal MC et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)*, 2013 Jun, 63(6): 289–292. doi: 10.1055/s-0033-1334963.
- Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Pract*, 2012, 2012: 104782. doi: 10.1155/2012/104782.
- Воробьева О.В. Рациональная мультимодальная терапия боли в спине. *Нервные болезни. Атмосфера*, 2013, 2: 18–22.
- Kopruszinski CM, Reis RC, Chichorro JG. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats. *Life Sci*, 2012 Dec 10, 91(23–24): 1187–1195. doi: 10.1016/j.lfs.2012.08.025.
- Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE JPEN J Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *Parenter Enteral Nutr*, 2006 Mar-Apr, 30(2): 108–114.
- Aggunlu L, Oner Y, Kocer B, Akpek S. The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of Marchiafava-Bignami disease: apropos of a case. *J Neuroimaging*, 2008 Apr, 18(2): 188–190. doi: 10.1111/j.1552-6569.2007.00202.x.
- Kakkar C, Prakashini K, Polnaya A. Acute Marchiafava-Bignami disease: clinical and serial MRI correlation. *BMJ Case Rep*, 2014 May 21, 2014, pii: bcr2013203442. doi: 10.1136/bcr-2013-203442.
- Bano S, Mehra S, Yadav SN, Chaudhary V. Marchiafava-Bignami disease: Role of neuroimaging in the diagnosis and management of acute disease. *Neurol India*, 2009 Sep-Oct, 57(5): 649–652. doi: 10.4103/0028-3886.57811.
- Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 490 с.
- Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, Schwieger G, Asbach H, Biermann W et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. [Article in German]. *Z Rheumatol*, 1988 Sep-Oct, 47(5): 351–362.
- Jesse S, Ludolph AC. Thiamine, pyridoxine and cobalamine. From myths to pharmacology and clinical practice. [Article in German]. *Nervenarzt*, 2012 Apr, 83(4): 521–532, quiz 533–4. doi: 10.1007/s00115-011-3425-111

М.В. ЛЕОНОВА, д.м.н., профессор, А.С. ДВОРНИКОВ, д.м.н., профессор, П.А. СКРИПКИНА, к.м.н., О.В. МИНКИНА, к.м.н., Т.А. ГАЙДИНА, к.м.н.  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

# АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

## ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В статье представлены современные научные данные о патогенезе и симптомах хронической крапивницы; международные рекомендации по лечению и месту антигистаминных препаратов; клиническая фармакология новых антигистаминных препаратов 2-го и 3-го поколения; результаты клинических исследований и метаанализов по сравнительной эффективности антигистаминных препаратов в лечении хронической крапивницы.

**Ключевые слова:** крапивница, антигистаминные препараты, аутоиммунные механизмы.

M.V. LEONOVA, MD, Prof., A.S. DVORNIKOV, MD, Prof., P.A. SKRIPKINA, PhD in medicine, O.V. MINKINA, PhD in medicine, T.A. GAIDINA, PhD in medicine

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

ANTIHISTAMINES IN TREATMENT OF CHRONIC URTICARIA. REVIEW OF MODERN RECOMMENDATIONS

The article provides current scientific data on the pathogenesis and symptoms of chronic urticaria; international recommendations for treatment and place of antihistamine drugs; clinical pharmacology of the new antihistamines of the 2nd and 3rd generation; results of clinical trials and meta-analyses on comparative effectiveness of antihistamines in treatment of chronic urticaria.

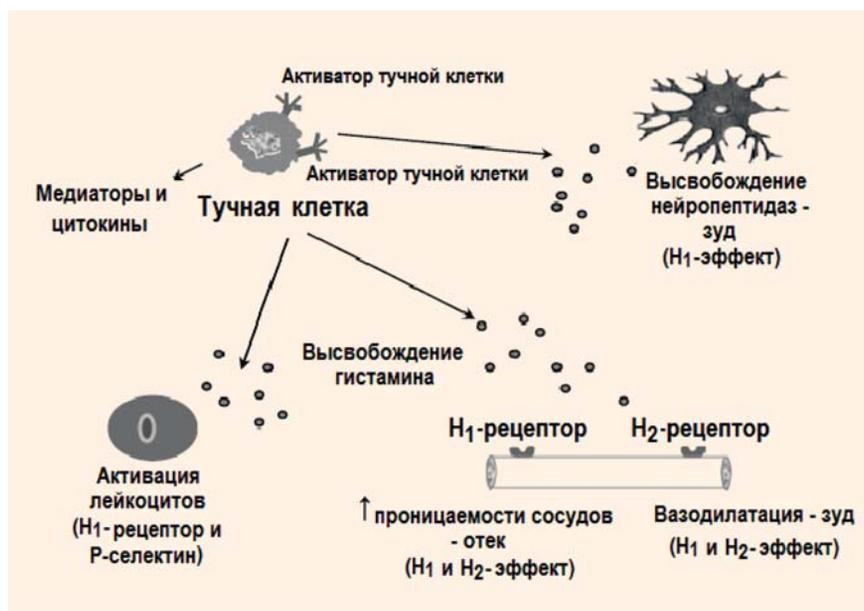
**Keywords:** urticaria, antihistamines, autoimmune mechanisms.

Крапивница представляет собой гетерогенную и чрезвычайно распространенную группу аллергических заболеваний, инициирующихся воздействием различных этиологических факторов. Несмотря на то что до настоящего времени нет единой общепризнанной классификации крапивницы, международные руководства систематизируют деление, основываясь на клинических аспектах – продолжительности, особенностях течения и причинах, вызвавших симптомы [1, 2]. С учетом этиологического фактора выделяют спонтанную, или идиопатическую (наиболее часто встречающийся тип), и конкретно-индуцированную крапивницу: дермографическую, холодовую, солнечную и тепловую, аквагенную, вибрационную и холинергическую, крапивницу давления и другие типы [3–5]. По продолжительности крапивница подразделяется на острую (история заболевания до 6 нед.) и хроническую (история заболевания более 6 нед.). По характеру течения выделяют персистирующую крапивницу с почти ежедневной симптоматикой и рецидивирующую хроническую крапивницу, протекающую с менее частыми обострениями [5, 6].

По данным литературы, распространенность хронической крапивницы в общей популяции варьирует от 0,5 до 5%; более 40% пациентов, имеющих симптомы заболевания более 6 нед., страдают в дальнейшем от высыпаний до 10 лет [7, 8]. Однако с учетом предполагаемой низкой обращаемости пациентов к специалистам за медицинской помощью, переходящего течения заболевания, а также безрецептурной доступности антигистаминных препаратов и популярности самолечения, по некоторым данным, заболеваемость крапивницей в определенных странах может достигать 15% [9].

При этом в патогенезе развития кожных реакций при крапивнице участвуют не только тучные клетки и гистамин, но и другие медиаторы. Аутоиммунные механизмы могут иметь значение в развитии хронической крапивницы: наличие антител к IgG (35–40% пациентов) и к IgE (5–10% пациентов), которые взаимодействуют с IgE-рецепторами и участвуют в высвобождении гистамина и медиаторов воспаления. Развитию крапивницы могут способствовать инфекции, контактные вещества (бытовые или косметические средства), продукты питания и пищевые добавки [8]. Важно также помнить, что есть некоторые системные заболевания, которые проявляются в т.ч. и в виде уртикарноподобных высыпаний. К ним относятся заболевания щитовидной железы; системная красная волчанка; зуд, папулы и бляшки беременности; новообразования [3].

Основные симптомы крапивницы – гиперемия (эритема), отек с образованием характерных волдырей и зуд. Эритема и образование волдырей являются результатом рефлекторной вазодилатации мелких сосудов кожи с экстравазальным выходом жидкости; зуд также развивается вследствие нейрорефлекторных механизмов с участием периферических и центральных нервных волокон и нейропептидов (*рис. 1*) [8, 10]. Клеточные типы хронической крапивницы проявляются в мононуклеарной и полиморфноядерной форме. При мононуклеарной форме наблюдается преимущественно лимфоцитарная инфильтрация кожи, которая сопровождается экспрессией HLA-DR-антигена и высвобождением гистамина из тучных клеток. При этом воздействие аллергенов на кожу сенсibilизированных пациентов приводит к быстрому (в течение 24 ч) развитию волдырей и гиперемии, что характерно для моно-

**Рисунок 1. Роль гистамина в патофизиологии развития крапивницы [10]**


нуклеарной формы. В отдельных формах крапивницы возможно развитие эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации по типу васкулита (полиморфноядерная форма). В этом случае уртикарии появляются более отсроченно (спустя 24–48 ч) как поздняя фаза реакции и сопровождаются экспрессией E-селектина, ICAM-1 (intra-cellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) в результате миграции воспалительных клеток в эпидермальный и дермальный слой кожи [8]. Клинически мононуклеарная форма в основном прояв-

ляется зудом, а полиморфноядерная – жжением наряду с зудом.

Симптомы пациентов с хронической крапивницей характеризуются не только кожными высыпаниями и зудом, но и различными нарушениями общего состояния организма, его функциональных способностей и качества жизни: более низкая физическая активность, физический дискомфорт, нарушения сна, пониженное эмоциональное благополучие, психические и ментальные нарушения, снижение работоспособности, интереса к организации досуга [11]. При этом хроническая крапивница оказывает влияние на показатели качества жизни в значительной степени, наравне с atopическим дерматитом и псориазом, но ниже, чем у пациентов со стенокардией [12, 13]. В опросном исследовании качества жизни (опросник CU-Q2oL) около

80% пациентов с хронической крапивницей сообщили о значительной усталости и отсутствии концентрации в дневное время, около 54% жаловались на проблемы со сном [14].

В соответствии с современными международными рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы антигистаминные препараты являются средствами первого ряда (уровень доказательности 1++, уровень рекомендаций А) (табл. 1) [15–17]. Они блокируют действие медиаторов тучных клеток (гистамина, лейкотриенов,

**Таблица 1. Сравнение Европейских и Американских рекомендаций по лечению крапивницы**

Европейские рекомендации 2009 г.	Европейские рекомендации 2014 г.	Американские рекомендации 2014 г.
<p><b>1-й уровень:</b> Неседативные антигистаминные препараты.</p> <p>Если симптомы продолжают через 2 нед.</p> <p><b>2-й уровень:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>увеличение доз антигистаминных препаратов до 4 раз.</li> </ul> <p>Если симптомы продолжают через 1–4 нед.</p> <p><b>3-й уровень:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>добавление антагониста лейкотриенов или смена неседативного антигистаминного препарата;</li> <li>стероиды (3–7 дней) при обострении.</li> </ul> <p>Если симптомы продолжают через 1–4 нед.</p> <p><b>4-й уровень:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>добавление препаратов: циклоспорин А, H<sub>2</sub>-блокатор, дапсон, омализумаб;</li> <li>добавление стероидов (3–7 дней) при обострении</li> </ul>	<p><b>1-я линия:</b> Современные антигистаминные препараты 2-го поколения.</p> <p>Если симптомы продолжают через 2 нед.</p> <p><b>2-я линия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>увеличение доз современных антигистаминных препаратов 2-го поколения до 4 раз.</li> </ul> <p>Если симптомы продолжают через 1–4 нед.</p> <p><b>3-я линия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>добавление: омализумаб или циклоспорин А, или монтелукаст;</li> <li>короткий курс (до 10 дней) стероидов возможен на любом этапе при обострении;</li> <li>переоценка необходимости альтернативных препаратов каждые 3–6 мес.</li> </ul>	<p><b>1-й шаг:</b> Монотерапия антигистаминными препаратами 2-го поколения.</p> <p><b>2-й шаг (один или несколько):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>увеличение дозы антигистаминного препарата 2-го поколения;</li> <li>добавление другого препарата 2-го поколения;</li> <li>добавление H<sub>2</sub>-блокатора;</li> <li>добавление антагониста лейкотриенов;</li> <li>добавление антигистаминного препарата 1-го поколения на ночь.</li> </ul> <p><b>3-й шаг:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>увеличенные дозы мощных антигистаминных препаратов (гидроксизин или доксепин) при переносимости.</li> </ul> <p><b>4-й шаг:</b> добавление альтернативного препарата: омализумаб или циклоспорин А, другие противовоспалительные препараты или иммунодепрессанты.</p> <p><i>Шаг назад возможен на любом этапе при достижении контроля над крапивницей</i></p>

Примечание. Адаптировано по ссылкам [15–17].

простагландинов, цитокинов) – главных эффекторных клеток на органы-мишени и рецепторы IgE. Многие симптомы крапивницы реализуются через воздействие гистамина на H<sub>1</sub>-рецепторы эндотелиальных клеток (развитие пузырей) и сенсорных нервов (развитие гиперемии и зуда). Антигистаминные препараты не только облегчают зуд, но и уменьшают число, размер и площадь поражения, длительность сохранения высыпаний (волдырей) [18, 19].

Антигистаминные препараты используются в клинической практике с 1950-х гг. для лечения разных видов крапивницы. В 1980-е гг. были внедрены антигистаминные препараты, или H<sub>1</sub>-блокаторы 2-го поколения. В настоящее время антигистаминные препараты разделяют на 3 поколения, различающиеся степенью селективности к H<sub>1</sub>-рецепторам, сродством к другим типам рецепторов, проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и наличием других нежелательных эффектов. Первое поколение представлено старыми препаратами, имеющими невысокую селективность действия к H<sub>1</sub>-рецепторам и обладающими выраженным седативным действием; 2-е поколение – неседативные препараты с более высокой селективностью и аффинностью к H<sub>1</sub>-рецепторам; 3-е поколение представлено метаболитами препаратов 2-го поколения: дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин (табл. 2). Согласно консенсусу CONGA, выделение 3-го поколения было вызвано описанием отличительных характеристик: наличием противовоспалительного эффекта наряду с

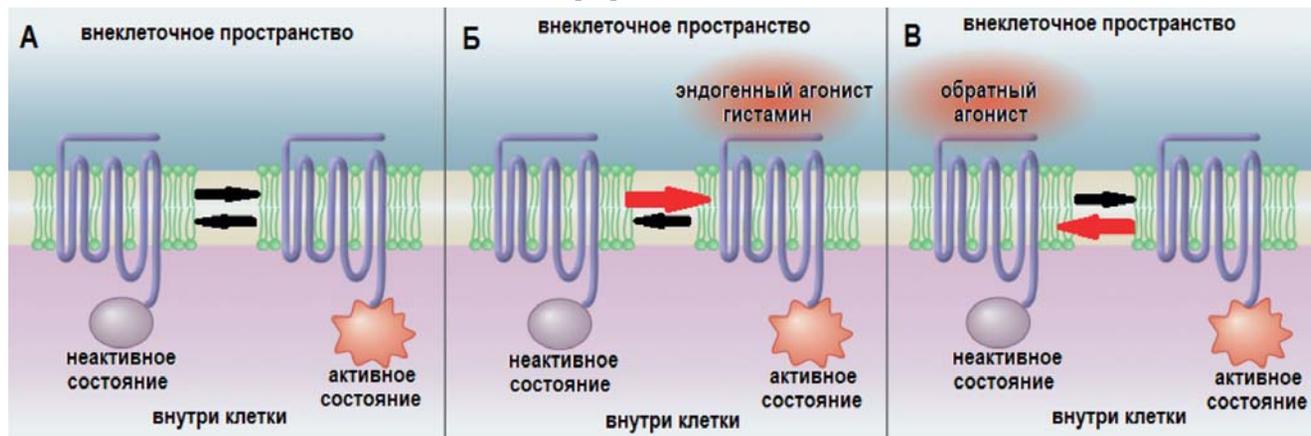
антиаллергическим действием; лучшим профилем польза/риск; отсутствием кардиотоксичности; отсутствием лекарственных взаимодействий (через активность цитохрома P450 и P-гликопротеина); отсутствием седативного эффекта; характером фармакологического взаимодействия с рецепторами [20].

Новые антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколения обладают целым рядом дополнительных антиаллергических и противовоспалительных эффектов: оказывают мембраностабилизирующее действие на тучные клетки и базофилы; тормозят синтез медиаторов системного аллергического воспаления, в т. ч. хемокинов и цитокинов (лейкотриена C<sub>4</sub>, простагландина D<sub>2</sub>, интерлейкинов 3, 4, 8, 13, фактора некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, хемокинов типа RANTES), тучными клетками и базофилами; ингибируют повышение проницаемости эпителиальных клеток; подавляют хемотаксис (процесс выхода лейкоцитов из сосудистого русла в поврежденную ткань) и активацию нейтрофилов, эозинофилов; ингибируют образование супероксидного радикала активированными полиморфноядерными нейтрофилами и экспрессию молекул адгезии P-, E-селектина и ICAM-1, а также индуцированное эозинофилами выделение ICAM-1 и других медиаторов воспаления; IgE-зависимое выделение гистамина, лейкотриена C<sub>4</sub>, простагландина D<sub>2</sub> [20–23]. Механизмы дополнительного противовоспалительного и антиаллергического действия антигистаминных препаратов прямо не связаны с воздей-

**Таблица 2. Классификация антигистаминных препаратов (H<sub>1</sub>-блокаторов)**

Препараты	Основные характеристики	Недостатки
<b>1-е поколение</b>		
Дифенгидрамин хлоропирамин хлорфенирамин бромфенирамин клемастин мебгидролин прометазин гидроксизин	<ul style="list-style-type: none"> <li>оказывают седативное, снотворное действие;</li> <li>оказывают холинолитическое действие;</li> <li>снижают мышечный тонус;</li> <li>оказывают местноанестезирующее действие;</li> <li>терапевтический эффект быстрый и сильный, но кратковременный (4–8 ч);</li> <li>длительный прием снижает антигистаминную активность (тахифилаксия);</li> <li>потенцируют воздействие алкоголя</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>оказывают большое число побочных эффектов со стороны ЦНС (нарушение психомоторной функции) и вследствие холинолитического действия (тахикардия, сухость слизистых, нарушения зрения, задержка мочи, запоры);</li> <li>некоторые могут вызывать кардиотоксичность (прометазин, дифенгидрамин, бромфенирамин)</li> </ul>
<b>2-е поколение (пролекарства)</b>		
Лоратадин цетиризин терфенадин эбастин	<ul style="list-style-type: none"> <li>отсутствует седативный и холинолитический эффект (не проникают через ГЭБ), но в высоких дозах могут вызывать умеренную сонливость;</li> <li>умственная деятельность, физическая активность не страдают;</li> <li>действие до 24 ч, кратность приема 1 р/сут;</li> <li>не вызывают привыкания, что позволяет назначать их длительное время (3–12 мес.);</li> <li>при прекращении приема терапевтический эффект длится около недели</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>оказывают кардиотоксический эффект различной степени (жизнеугрожающие аритмии, синдром QT), поэтому при их приеме необходим контроль сердечной деятельности;</li> <li>возможно увеличение веса</li> </ul>
<b>3-е поколение (метаболиты препаратов 2-го поколения)</b>		
Дезлоратадин (метаболит лоратадина) левоцетиризин (изомер цетиризина) фексофенадин (метаболит терфенадина) рупатадин билиастин	<ul style="list-style-type: none"> <li>не имеют седативного эффекта (не проникают через ГЭБ);</li> <li>обладают дополнительными антиаллергическими и противовоспалительными эффектами;</li> <li>действие до 24 ч, кратность приема 1 р/сут;</li> <li>не имеют кардиотоксического эффекта</li> </ul>	

**Рисунок 2.** Механизм взаимодействия антигистаминных препаратов с  $H_1$ -рецепторами: А – неактивное состояние в покое, Б – активация рецептора эндогенным агонистом, В – действие обратного агониста рецепторов – стабилизация конформации рецепторов в неактивном состоянии [23]



ствием на  $H_1$ -рецепторы. Мембраностабилизирующее действие  $H_1$ -антигистаминов опосредуется прямым ингибирующим взаимодействием с мембранными кальциевыми каналами, а также уменьшением выхода ионов кальция из внутриклеточных депо. Механизм противовоспалительного эффекта антигистаминных препаратов связан с подавлением главного фактора транскрипции – гена регулятора нуклеарного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), который регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через  $H_1$ -рецепторы даже при отсутствии гистамина [23, 24]. Противовоспалительный эффект новых антигистаминных препаратов включает *down*-регуляцию высвобождения медиаторов воспаления, экспрессии цитокинов, клеточной адгезии, хемотаксиса и *up*-регуляцию иммунореактивности нейтрофилов и эпителиальных клеток. По выраженности эффекта подавления активности NF- $\kappa$ B препараты 2–3-го поколения располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин > лоратадин > фексофенадин [25, 26].

Кроме того, в последние годы появился ряд новых антигистаминных препаратов: рупатадин (с 2003 г.), биластин (с 2008 г.).

Рупатадин имеет высокую аффинность и селективность к  $H_1$ -рецепторам, сопоставимую по аффинности с дезлоратадином, и выступает дополнительно антагонистом фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF), являющимся еще одним важным медиатором, высвобождающимся из эозинофилов и участвующим в поздней эозинофильной инфильтрации кожи, что характеризует его антиаллергические и противовоспалительные свойства [27]. Биластин – высокоселективный к  $H_1$ -рецепторам препарат, превышающий по эффективности цетиризин, левоцетиризин и дезлоратадин при крапивнице [28].

В лечении хронической крапивницы применяются  $H_2$ -блокаторы в дополнение к  $H_1$ -блокаторам, т. к. известно, что около 85% гистамина высвобождается через  $H_1$ -рецепторы и 15% – через  $H_2$ -рецепторы [8, 18, 29].

Антигистаминные препараты не являются конкурентными антагонистами  $H_1$ -рецепторов и связываются с ними в местах отличных от гистамина. Современное представление о механизме действия  $H_1$ -блокаторов связано с конформацией и стабилизацией  $H_1$ -рецепторов в неактивном состоянии (обратный агонизм), а не с чистой блокадой рецепторов, препятствуя агонист-индуцируемой их активации (рис. 2). Такой характер воздействия на рецепторы может быть интерпретирован как *down*-регуляция их активности в развитии аллергического воспаления. Все  $H_1$ -блокаторы по характеру взаимодействия с рецепторами являются обратными агонистами, поэтому правильнее их называть антигистаминными препаратами [20, 23, 30].

Ввиду сходства в строении  $H_1$ -рецепторов с мускариновыми рецепторами,  $H_1$ -блокаторы могут взаимодействовать с М-холинорецепторами, проявляя холиноблокирующие эффекты, зачастую нежелательные (сухость слизистых, задержка мочи, запор, тахикардия и др.), за исключением случаев необходимости подавления секреции дыхательных путей (бронхорея, ринорея) и седативного эффекта. Антихолинергические эффекты наблюдаются в основном при приеме препаратов 1-го поколения; фексофенадин, дезлоратадин, лоратадин и цетиризин не показывают клинически значимой антихолинергической активности. По результатам сравнительного исследования *in vitro* по степени аффинности к  $H_1$ -рецепторам антигистаминные препараты располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин  $\approx$  гидроксизин > фексофенадин > лоратадин; тогда как по преобладанию селективности к  $H_1$ -рецепторам перед мускариновыми рецепторами препараты располагаются в следующем порядке: цетиризин  $\approx$  фексофенадин > лоратадин > дезлоратадин  $\geq$  гидроксизин  $\geq$  дифенгидразин [31]. В другом похожем исследовании с включением в анализируемый ряд антигистаминных препаратов левоцетиризина были получены результаты его аффинности и селективности, близкие к цетиризину [32].

**Таблица 3. Эффективность и переносимость антигистаминных препаратов при хронической крапивнице**

Препарат	Эффективность	Антихолинергический эффект	Сонливость		Снижение функциональной активности	
			Доза			
			Обычная	Повышенная	Обычная	Повышенная
Дифенгидразин	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Хлорфенирамин	++/+++	+++	++	+++	++	+++
Цетиризин	+++	0	+	+	+	+
Лоратадин	+++	0	0	+	0	+
Дезлоратадин	+++	0	0	+	0	+
Фексофенадин	+++	0	0	0	0	0
Левоцетиризин	+++	0	0	+	0	+

Примечание. 0 – нет эффекта, + слабый эффект, ++ умеренный эффект, +++ сильный эффект.

Таким образом, старые антигистаминные препараты 1-го поколения, ввиду невысокой селективности действия на рецепторы и липофильности, имеют выраженный антихолинергический эффект и оказывают седативное действие на центральную нервную систему (ЦНС), проявляющееся более 12 ч, в то время как основное противозудное действие поддерживается всего 4–6 ч (табл. 3) [33]. Кроме того, антигистаминные препараты 1-го поколения имеют множество нежелательных лекарственных взаимодействий с анальгетиками, препаратами, влияющими на функции ЦНС (седативные, антидепрессанты), а также ингибиторами моноаминоксидазы и алкоголем. Их применение снижает способность к обучению, изменяет поведение, вызывает нарушения сна (воздействуют на быструю фазу сна). Второе поколение антигистаминных

препаратов представлено неседативными препаратами с более высокой селективностью действия на  $H_1$ -рецепторы и лишены холинолитического эффекта: цетиризином, лоратадином, дезлоратадином и фексофенадином. Именно они относятся к препаратам первого выбора в лечении хронической крапивницы на основе большой доказательной базы клинических исследований (КИ) высокого качества [33]. Более поздние антигистаминные препараты: левоцетиризин, эбастин, мизоластин – относятся к альтернативным препаратам 2-го ряда. Эбастин нашел применение при других аллергодерматозах, например в терапии атопического дерматита [34].

Основные клиничко-фармакологические характеристики антигистаминных препаратов представлены в таблице 4; они важны в оценке скорости обратного развития аллергических проявлений и симптомов при крапивнице, а также продолжительности эффекта [24, 35, 36]. Препараты 2–3-го поколения отличаются быстрым началом действия (в течение 1 ч после приема), продолжительным действием (до 24 ч) при однократном приеме в сутки и поддерживают терапевтическую эффективность в течение 28 дней применения (отсутствие тахифилаксии).

Оценка эффективности лечения при хронической крапивнице проводится преимущественно на основе субъективных критериев, оцениваемых пациентами (patient-reported outcomes), таких как зуд, количество, размер и длительность существования высыпаний (волдырей), причем учитывается не только степень тяжести основных симптомов, но и показатели качества жизни, которые являются очень важным результатом для паци-

**Таблица 4. Важные клиничко-фармакологические характеристики антигистаминных препаратов**

Препараты	Время максимальной концентрации в крови ( $T_{max}$ ), ч	Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), ч	Лекарственные взаимодействия	Начало/длительность действия, ч
<b>1-е поколение</b>				
Дифенгидрамин	1,7 ± 1,0	9,2 ± 2,5	возможны	2/12
Хлорфенирамин	2,8 ± 0,8	27,9 ± 8,7	возможны	3/24
Гидроксизин	2,1 ± 0,4	20,0 ± 4,1	возможны	2/24
<b>2-е поколение</b>				
Цетиризин	1,0 ± 0,5	6,5 – 10,0	маловероятны	0,5–1/≥24
Лоратадин	1,2 ± 0,3	7,8 ± 4,2	маловероятны	1–2/24
Эбастин (каребастин)	(2,6 – 5,7)	(10,3 – 19,3)	возможны	2/≥24
<b>3-е поколение</b>				
Фексофенадин	2,6	14,4	маловероятны	1–2/24
Левоцетиризин	0,8 ± 0,5	7,0 ± 1,5	маловероятны	0,5–1/≥24
Дезлоратадин	1,0–3,0	27,0	маловероятны	2/≥24
Рупатадин	5,0	6,0	возможны	2/24
Биластин	1,3	14,5	маловероятны	0,5–1/≥24

Примечание. Адаптировано по ссылкам [24, 27, 35, 36].

ентов [37]. Для оценки активности и тяжести симптомов хронической крапивницы используется балльная система оценки UAS7 (Urticaria activity score 7), рекомендованная различными международными ассоциациями аллергологов, иммунологов, дерматологов (в первую очередь GA2LEN) [16]. Шкала UAS7 – суммарная оценка высыпаний/волдырей и интенсивности зуда в баллах у больных каждые 24 ч в течение последних 7 дней (табл. 5).

**Таблица 5. Критерии оценки активности крапивницы (шкала UAS7)**

Балл	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей/24 ч)	Присутствует, но не причиняет беспокойство
2	Средняя (20–50 волдырей/24 ч)	Беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри)	Тяжелый зуд, достаточно беспокоящий и нарушающий дневную активность и сон

В дополнение к оценкам симптомов заболевания при изучении антиаллергических препаратов в КИ используются опросники качества жизни, в частности качества жизни, связанного со здоровьем. В оценке качества жизни могут быть использованы различные общие и специальные опросники и шкалы. Среди общих опросников, которые применялись в изучении показателей качества жизни у пациентов с хронической крапивницей, – World Health Organization Quality of Life Assessment-Brief (WHOQOL-BREF) и Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36). Но наиболее часто динамику качества жизни у пациентов с хронической крапивницей определяют с помощью специальных опросников Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) и Dermatology life Quality Index (DLQI) [37–40], которые переведены на многие языки, даже имеются русскоязычные версии. Опросник CU-Q2oL содержит 23 вопроса, которые объединены в 6 шкал (зуд, припухлость, влияние на качество повседневной жизни, проблемы со сном, ограничения активности, влияние на внешний вид); ответы оцениваются по 5-балльной шкале Ликерта. Опросник DLQI предназначен для оценки качества жизни при дерматологических заболеваниях, он прост и включает всего 10 вопросов, объединенных в несколько шкал (симптомы, ощущения, способность делать покупки и домашнюю работу, социальная активность, работа, занятия спортом и развлечения и др.); каждый вопрос оценивается по 4-балльной шкале.

Эффективность влияния новых антигистаминных препаратов на качество жизни пациентов с хронической крапивницей изучалась в ряде исследований, в т. ч. с применением шкалы DLQI [41]. Дезлоратадин в исследовании у 137 пациентов достоверно улучшал качество жизни (изменение на 6,0 балла против 2,2 балла на плацебо), причем в сравнении с другими опросниками

DLQI оказался наиболее чувствительным к оценке изменений. Левоцетиризин в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у 166 пациентов с хронической крапивницей через 4 нед. лечения показал не только достоверное уменьшение тяжести симптомов, но и улучшение качества жизни по опроснику DLQI на 24% в сравнении с плацебо (изменение на 7,3 балла против 2,4 балла на плацебо), а также уменьшение числа дней нетрудоспособности (0,3 дня против 3 дней на плацебо) [42]. В двух многоцентровых РКИ на фоне 4–6-недельной терапии фексофенадином в дозах 120 и 180 мг/сут у 324 и 254 пациентов с хронической крапивницей достоверно улучшалось качество жизни по шкале DLQI и продуктивность в сравнении с плацебо [43]. Биластин 20 мг и левоцетиризин 5 мг в многоцентровом исследовании пациентов с хронической крапивницей показали изменения на 9,45 и 8,94 балла соответственно против 5,93 балла на плацебо, с наибольшим влиянием на уменьшение общего дискомфорта и нарушений сна [44].

Основные фармакодинамические эффекты антигистаминных препаратов изучались в сравнительных исследованиях на моделях *in vivo* гистамин-индуцированной и аллерген-индуцированной крапивницы у здоровых добровольцев и пациентов с атопией [45]. Такие исследования позволяют оценить степень подавления препаратами образования волдырей и гиперемии (степень уменьшения площади в %) и эквивалентные характеристики между препаратами и разными дозами, время начала действия и продолжительность действия разовой дозы, а также гомогенность или вариабельность эффекта в стандартизованных условиях модели. Тесты в моделях с гистамин-индуцированной крапивницей характеризуют эффективность антигистаминных препаратов в ранней реакции, тогда как применение аллерген/антигенов в моделях крапивницы позволяет оценивать эффективность препаратов при ранней и поздней реакции.

В этих исследованиях на моделях крапивницы были показаны преимущества цетиризина и его метаболита левоцетиризина наряду с фексофенадином; наименьший эффект подавления кожной реакции имел лоратадин (табл. 6). Только в одном исследовании был использован наиболее широкий спектр антигистаминных препаратов, причем применялись они в разовых дозах и при коротком 5-дневном курсе. Вместе с тем были подтверждены преимущества левоцетиризина и цетиризина в подавлении гистамин-индуцированной кожной реакции, а сравнительный ряд составлен следующий: левоцетиризин > цетиризин > фексофенадин 180 мг = фексофенадин 120 мг > лоратадин = дезлоратадин [46, 47]; аналогичные сравнения подтверждаются и в других обзорах [24].

Цетиризин показал преимущества перед другими антигистаминными препаратами в подавлении индуцированной кожной реакции ввиду наличия дополнительных антиаллергических свойств и действия на поздние фазы реакции, т. е. при полиморфноядерной форме крапивницы [24, 57]. Так, в исследовании с аллерген-индуцированным кожным тестом эффект подавления цетиризи-

**Таблица 6.** Сравнение степени подавления образования волдырей антигистаминными препаратами на моделях индуцированной крапивницы *in vivo*

Цетиризин 10 мг	Лоратадин 10 мг	Терфенадин 60 мг	Левосетиризин 5 мг	Фексофенадин 60; 180; 120 мг	Дезлоратадин 5; 10 мг	Эбастин 10 мг	Мизоластин 10 мг	Хлорфенирамин 4 мг
Тест гистамин-индуцированной крапивницы у здоровых добровольцев (степень подавления, %)								
87	50	78						32
76	55	76						
96		86		76 --		75		31
39,5	43			- 83,2 -			81,7	
	0		95	-- 94		44	83	
			56,1		10,1 18,4			
95	65		95	- 95 95	65 -			
				-- 67,8	30,6 -			
	49,3			-- 85,4				
	10			- 43,1 -				
Тест гистамин-индуцированной крапивницы у пациентов с atopией (степень подавления, %)								
78	62	80						
89		63						0
93	75							
87	52							
80	30							
95	95			95				
Тест аллерген-индуцированной крапивницы у пациентов с atopией (степень подавления, %)								
64	62	65						
65	49							
81		57						
64		70						
68	18							
			54		22			

Примечание. Адаптировано по ссылкам [45–56].

ном миграции эозинофилов, базофилов и нейтрофилов в кожу достигал 70%, но не оказывал такого влияния на миграцию мононуклеаров, тогда как хлорфенирамин и прометазин не были эффективны в подавлении миграции клеток. Это не может объясняться действием цетиризина на  $H_1$ -рецепторы, а связано с дополнительными противоаллергическими и противовоспалительными эффектами (подавление миграции эозинофилов и нейтрофилов в кожу) [58]. Левосетиризин имеет аналогичные антиаллергические и противовоспалительные эффекты, как у его предшественника цетиризина, которые были изучены в ряде исследований *in vitro* и *in vivo*, причем в меньших концентрациях [59, 60].

Различия в фармакодинамике воздействия на кожные реакции при крапивнице антигистаминных препаратов коррелируют с кинетикой связывания (occupation) с  $H_1$ -рецепторами. Так, препараты с высокой степенью аффинности к  $H_1$ -рецепторам имеют и более длительное взаимодействие с рецепторами, что обеспечивает длительность подавления кожных реакций – образования волдырей и гиперемии (табл. 7) [18].

Эффекты воздействия и кинетика антигистаминных препаратов на кожу не коррелируют с их плазменной фармакокинетикой. В исследованиях F.E.R. Simons изучались концентрации в крови и коже (при биопсии) и подавление образования кожных реакций в гистамин-инду-

цированном кожном тесте у здоровых добровольцев для двух антигистаминных препаратов: фексофенадина 120 мг и дифенгидрамина 50 мг – при 6-недельном курсе применения [61]. По результатам исследования концентрации в коже фексофенадина была в диапазоне 400–600 нг/г, дифенгидрамина – 80–90 нг/г; индекс концентрации кожа/плазма был более высоким для фексофенадина в сравнении с дифенгидрамином через 24 ч после приема разовой дозы ( $41,3 \pm 7,8$  против  $8,1 \pm 4,4$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и на фоне стационарной концентрации через 168 ч приема препаратов (*steady-state*) ( $16,4 \pm 4,8$  и  $1,7 \pm 0,9$ ;  $p < 0,05$ ). Степень подавления развития волдырей и гиперемии фексофенадином также превышала дифенгидрамин (96 и 100% через 3–9 ч против 32 и 73% через 3–6 ч соответственно;  $p < 0,05$ ). Исследование показало более высокую эффективность антигистаминного препарата 2-го поколения в сравнении со старым препаратом, что в  $E_{max}$ -модели коррелировало с максимальной концентрацией препаратов в коже.

Несмотря на результаты сравнительной эффективности антигистаминных препаратов в исследованиях на моделях с индуцированной крапивницей о преимуществах цетиризина и левоцетиризина в наибольшем подавлении кожных реакций по сравнению с другими препаратами, исследования, показывающие клиническую корреляцию этого эффекта у пациентов, отсутствуют. Сравнительные КИ у пациентов с хронической крапивницей показывают сопоставимую эффективность новых антигистаминных препаратов, а различия в индивидуальном ответе на их применение в КИ расцениваются в качестве мнения экспертов [29].

Несмотря на высокий уровень рекомендаций и доказательности эффективности и преимуществ 2–3-го поколения антигистаминных препаратов, данные по их сравнительной эффективности ограничены и вариабельны.

Вместе с тем в 2014 г. были опубликованы результаты первого крупного метаанализа РКИ применения антигистаминных препаратов при хронической крапивнице; поиск данных проводился в Cochrane Skin Group Specialised Register, поисковых базах CENTRAL (2014), MEDLINE (с 1946 г.), EMBASE (с 1974 г.), PsycINFO (с 1806 г.), а также 5 регистрах КИ (включая регистр ВОЗ, ЕС, США,

Австралии) и публикациях статей [62]. В анализ были включены 73 КИ ( $n = 9\,759$ ), 34 РКИ были сравнительными; продолжительность исследований составила 2 нед. (краткосрочные) или от 2 нед. до 3 мес. (среднесрочные); оценка эффективности антигистаминных препаратов проводилась по первичным исходам – степени подавления кожных высыпаний (по шкале симптомов) и доле пациентов с отличным и хорошим ответом (полное подавление высыпаний), 50%-ному улучшению качества жизни. Оценка переносимости по вторичным исходам проводилась по частоте побочных эффектов и отмены препаратов; рассчитывался относительный риск исходов (RR). В РКИ изучались антигистаминные препараты: 1-е поколение – гидроксизин, фенирамин, 2-е поколение – цетиризин, лоратадин, эбастин, мизоластин, левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, рупатадин, кетотифен (3-е поколение выделяли по необходимости), но в большинстве своем КИ были малочисленны и невысокого качества, что не позволило получить статистически достоверные данные в полном объеме.

Главный результат метаанализа – эффективность цетиризина 10 мг (4 РКИ) в полном подавлении кожных высыпаний у большинства пациентов независимо от продолжительности применения – RR = 2,72 против плацебо ( $p < 0,001$ ). В сравнительных исследованиях цетиризин превосходил по эффективности фексофенадин 180 мг ( $p < 0,001$ ), но не показал достоверных различий против лоратадина 10 мг (RR = 1,05), левоцетиризина 5 мг, мизоластина 10 мг, гидроксизина 25 мг (RR = 0,78).

Достоверный результат в подавлении кожных высыпаний был выявлен для дезлоратадина по сравнению с плацебо (5 РКИ) независимо от продолжительности применения – RR = 7,12 ( $p < 0,001$ ); никаких различий между 5 и 10 мг для краткосрочного лечения установлено не было. Левоцетиризин только в дозе 20 мг/сут был эффективен для полного подавления высыпаний по сравнению с плацебо в краткосрочных КИ, а доза 5 мг была эффективной в среднесрочных КИ; суммарная эффективность в сравнении с плацебо – RR = 11,12 ( $p < 0,001$ ); левоцетиризин в дозах 5–20 мг был более эффективен в сравнении с дезлоратадином в дозах 5–20 мг ( $p < 0,02$ ). Наибольшее количество сравнений было выполнено по оценке эффективности лоратадина 10 мг, но различия не получили статистической достоверности: лоратадин vs плацебо (RR = 1,86), лоратадин vs дезлоратадина 5 мг (RR = 0,91), лоратадин vs мизоластина 10 мг (RR = 0,86), лоратадин vs гидроксизина 25 мг (RR = 1,0). Только в одном среднесрочном исследовании лоратадин показал преимущество в улучшении качества жизни у пациентов с крапивницей в сравнении с мизоластином (RR = 3,21,  $p = 0,09$ ). Рупатадин в дозе 10 и 20 мг показал «хороший или отличный ответ» по сравнению с плацебо в среднесрочных КИ: RR = 1,35 ( $p = 0,03$ ).

**Таблица 7. Сравнение аффинности к  $H_1$ -рецепторам и степени подавления крапивницы антигистаминными препаратами в исследованиях *in vivo***

Эффекты	Левоцетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин
Оккупация рецепторов через 4 ч (%)	90	71	95
Оккупация рецепторов через 24 ч (%)	57	43	12
Максимальное подавление волдырей через 4 ч (%)	100	34	100
Подавление волдырей через 24 ч (%)	60	32	15
Максимальное подавление гиперемии через 4 ч (%)	89	19	83
Подавление гиперемии через 24 ч (%)	74	41	35

В оценке переносимости антигистаминных препаратов при проведении сравнительных оценок не было выявлено статистических различий по частоте отмены из-за побочных эффектов: цетиризин 10–20 мг vs плацебо (RR = 3,0), дезлоратадин vs плацебо (RR = 1,46), лоратадин vs мизоластин 10 мг (RR = 0,38), цетиризин vs гидроксизин (RR = 0,78), гидроксизин vs плацебо (RR = 3,64).

Таким образом, результаты метаанализа подтвердили преимущества в эффективности подавления симптомов крапивницы нескольких антигистаминных препаратов, прежде всего цетиризина, дезлоратадина и левоцетиризина, а также некоторые преимущества высоких доз (дезлоратадина и левоцетиризина – до 20 мг).

Пациентов с хронической крапивницей обычно трудно лечить в реальной практике. Многие из них могут не отвечать на первично назначенный антигистаминный препарат, поэтому необходимы рекомендации в отношении использования антигистаминных препаратов, соответствующих режимов дозирования и возможных ответов.

Среди пациентов с крапивницей выделяют тех, кто хорошо отвечает на применение антигистаминных препаратов (их подавляющее большинство – 80–90%), и тех, которые резистентны к терапии ими. Для отвечающих на терапию более характерно наличие лимфоцитарно-инфильтративной формы поражения кожи, тогда как у резистентных пациентов имеет место нейрофильная и эозинофильная, или полиморфноядерная, инфильтрация кожи [3]. В когортном исследовании 390 пациентов с крапивницей 84% из них имели хроническую форму, 60% пациентов показали эффективность к терапии H<sub>1</sub>-блокаторами, причем 44% дали хороший ответ, однако 17% были *non*-респондерами [9]. В другом когортном исследовании 220 пациентов с хронической крапивницей наблюдались в течение 1 года; 90% принимали неседативные антигистаминные препараты, 46% – также старые препараты 1-го поколения. В конце наблюдения у 35% пациентов симптомы купировались и у 28,9% уменьшились, ремиссия была в 25% случаев [63].

Пациенты с хронической крапивницей, которые не отвечают на терапию антигистаминными препаратами в рекомендуемых дозах, могут потребовать применения более высоких доз. Однако доказательность рекомендаций по использованию высоких доз антигистаминных препаратов у пациентов, резистентных к терапии, ограничена. Исследования по оценке эффективности цетиризина в дозах от 10 до 30 мг/сут показали противоречивые результаты: в одном исследовании предполагалось преимущество от увеличения дозы [64], в другом преимущество не было доказано [65]. Высокий уровень доказательности имеется в отношении высоких доз фексофенадина, которые не способствуют повышению эффективности, а низкий уровень доказательности свидетельствует о повышении эффективности при использовании высоких доз левоцетиризина и дезлоратадина у *non*-респондеров [33].

Прежде чем рассматривать альтернативы терапии, отметим, что в международных рекомендациях применение антигистаминных препаратов 2-го поколения возможно в увеличенных дозах до 4 раз, однако уровень этих доказательств низкий и в основном основан на мнении экспертов. В этих случаях возможно применение препаратов 1-го поколения, несмотря на их седативное действие, особенно у пациентов с нарушениями сна вследствие высыпаний и зуда; их эффективность может быть выше, чем прием высоких доз препаратов 2–3-го поколения, а переносимость не хуже при коротком курсе приема [33]. Некоторые специалисты считают, что у пациентов с хронической крапивницей возможна толерантность к седативному эффекту антигистаминных препаратов, при том что выраженность кожного зуда вызывает большое стимулирующее действие на ЦНС и седативный эффект препаратов может быть полезным.

Новые доказательства эффективности увеличения доз двух наиболее эффективных антигистаминных препаратов (левоцетиризина и дезлоратадина) были получены в РКИ, проведенном в университетской клинике Болгарии [66]. В исследование было включено 80 пациентов с резистентной к терапии антигистаминными препаратами 1-го или 2-го поколения хронической крапивницей, большинство из которых (58 пациентов) за 3 нед. до включения получали курс стероидов. Клинически по шкале симптомов UAS7 пациенты имели не менее 2 баллов по волдырям и зуду за 3 дня до начала лечения в исследовании. Дозы препаратов назначались двойным слепым методом и повышались в порядке 5; 10; 20 мг с интервалом в 1 нед., при неэффективности проводили смену препаратов на другие. Эффективность доз 5 мг была только у 13 пациентов (9 на левоцетиризине vs 4 на дезлоратадине,  $p < 0,001$ ); эффективность более высоких доз также была выше на левоцетиризине в сравнении с дезлоратадином. В результате 22 пациента против 12 пациентов соответственно в группах показали эффективность ( $p < 0,04$ ). Из 25 пациентов, переведенных с дезлоратадина на левоцетиризин, у 7 отмечена ремиссия; у 18 пациентов, переведенных на дезлоратадин, ремиссия отсутствует. Не было получено седативного побочного эффекта при приеме высоких доз препаратов, а общее число пациентов с печеночной энцефалопатией было меньшим в группе левоцетиризина (6 vs 11 пациентов). Вместе с тем наблюдалось улучшение качества жизни по опроснику CU-Q2oL в обеих группах (у 62 и 46% соответственно), причем выявлена корреляция между снижением сонливости и симптомов крапивницы на фоне лечения, что свидетельствует о благоприятном антиаллергическом эффекте препаратов.

Таким образом, новые антигистаминные препараты являются основными для терапии пациентов с хронической крапивницей, представляют доказанную высокую эффективность в купировании симптомов и улучшении качества жизни (особенно левоцетиризин и дезлоратадин) и хорошую переносимость даже при увеличенных дозах без седативного действия.



## ЛИТЕРАТУРА

- Zuberbier T et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014, 69: 868-887.
- Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticarial: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2015, 6(6): 304-313
- Tharp MD. The clinical efficacy of antihistamines in the skin. *Allergy*, 2000, 55: 11-16.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(3): 465-474.
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Галлямова Ю.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных крапивницей. М., 2015.
- Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. Дерматовенерология – национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 694-702.
- Колхир П.В. Причины хронической крапивницы. *Лечащий врач*, 2012, 10: 80.
- Bernstein JA. Chronic Urticaria: An Evolving Story. *IMAJ*, 2005, 7: 774-777.
- Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*, 1998, 138(4): 635-8.
- Ortonne J-P. Urticaria and its subtypes: The role of second-generation antihistamines. *Eur J Intern Med*, 2012, 23: 26-30.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. The impact of chronic urticaria on quality of life. *Br J Dermatol*, 1997, 136: 197-201.
- Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2006, 30(1): 47-51.
- Grob J-J, Revuz J, Ortonne J-P, et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*, 2005, 152: 289-295.
- Perkowska J, Kruszewski J, Gutkowski P et al. Occurrence of sleep-related breathing disorders in patients with chronic urticaria at its asymptomatic or oligosymptomatic stages. *Adv Dermatol Allergol*, 2016, XXXIII(1): 63-67.
- Zuberbier T, Asero R, Bindstev-Jensen C et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*, 2009, 64: 1427-1443.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014, 69: 868-887.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 1270-1277.
- Jåuregui I, Ferrer M, Montoro J et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2007, 17(Suppl.2): 41-52.
- Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Clinical pharmacology of H1- antihistamines in the skin. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110: 777-783.
- Holgate ST, Canonica GW, Simons FER et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 1305-1324.
- Hayashi S, Hashimoto S. Anti-inflammatory actions of new antihistamines. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29: 1593-1596.
- Walsh GM. The clinical relevance of the anti-inflammatory properties of antihistamines. *Allergy*, 2000, 55(suppl.60): 53-61.
- Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H<sub>1</sub>-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32: 489-498.
- Wolthers OD. Bilastine: A New Nonsedating Oral H1 Antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *BioMed Research International*, 2013, Article ID 626837, 6 p.
- Bakker RA, Schoonus SBJ, Smit MJ et al. Histamine H<sub>1</sub>-receptor activation of nuclear factor-κB: roles for Gβγ- and Gα<sub>(q/11)</sub>-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol*, 2001, 60: 1133-1142.
- Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34: 1342-1348.
- Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin. Pharmacother*, 2006, 7(14): 1989-2001.
- Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageran N et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016, 12: 585-597.
- Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(5): 439-446.
- Liu H, Farley JM. Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacology*, 2005, 5: 1-10.
- Gillard M, Christophe B, Wels B et al. H<sub>1</sub> antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm. Res*, 2003, 52(Suppl.1): S49-S50.
- Monroe E. Review of H<sub>1</sub> antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cutis*, 2005, 76: 118-126.
- Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines in chronic urticaria an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12(6): 361-376.
- Скрипкин Ю.К., Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкина П.А. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2006, 4: 36-39.
- Simons FERS, Simons KJ. H<sub>1</sub> Antihistamines: current status and future directions. *WAO Journal*, 2008: 145-155.
- Cuvillo A, Mullol J, Bartra J et al. Comparative pharmacology of the H<sub>1</sub> antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(Suppl 1): 3-12.
- Jåuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2014, 24(2): 80-86.
- Baiardini I, Pasquali M, Braido F. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*, 2005, 60(8): 1073-1078.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19: 210-216.
- Некрасова Е.Е., Развалаева А.В., Малюжинская Н.В. Разработка русской версии опросника CU-QoL для изучения качества жизни у больных с хронической крапивницей. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2010, 6(3): 566-569.
- Grob J-J, Lachapelle J-M. Non-sedating antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria using patient-reported outcomes. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, 24(8): 2423-2428.
- Kapp A, Pichler WJ. Pharmacology and therapeutic levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol*, 2006, 45: 469-474.
- Spector SL, Shikier R, Harding G et al. The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Cutis*, 2007, 79(2): 157-162.
- Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*, 2010, 65(4): 516-528.
- Juhlin L. A comparison of the pharmacodynamics of H<sub>1</sub>-receptor antagonists as assessed by the induced wheal-and-flare model. *Allergy*, 1995, 50: 24-30.
- Kruszewski J, Ktos K, Sutek K. Inhibition of histamine-induced wheal after a recommended single dose administration of 10 mg cetirizine, 5 mg desloratadine, 120 and 180 mg fexofenadine, 5 mg levocetirizine and 10 mg loratadine—a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pol Merkuri Lekarski*, 2006, 21(125): 443-448.
- Ktos K, Kruszewski J, Kruszewski R, Sutek K. The effect of 5-days of cetirizine, desloratadine, fexofenadine 120 and 180 mg, levocetirizine, loratadine treatment on the histamine-induced skin reaction and skin blood flow—a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pol Merkuri Lekarski*, 2006, 21(125): 449-453.
- Simons FE, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86: 540-7.
- Rosenzwey P, Caplain H, Choufor S et al. Comparative wheal and flare study of mizolastine vs terfenadine, cetirizine, loratadine and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 40: 459-465.
- Grant JA, Danielson L, Rihoou JP, DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy*, 1999, 54: 700-707.
- Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(2): 190-197.
- Popov TA, Dumitrascu D, Bachvarova A et al. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Inflamm Res*, 2006, 55(6): 241-244.
- Roongapinun S, Wajajamreon S, Foonant S. Comparative efficacy of wheal-and-flare suppression among various non-sedating antihistamines and the pharmacologic insights to their efficacy. *J Med Assoc Thai*, 2004, 87(5): 551-6.
- Meltzer EO, Gillman SA. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28: 67-73.
- Kaliner MA, White MV, Economides A et al. Relative potency of fexofenadine HCl 180 mg, loratadine 10 mg, and placebo using a skin test model of wheal-and-flare suppression. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 90: 629-634.
- Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 65(2): 172-179.
- Fadel R, David B, Heprin-Richard N et al. In vivo effects of cetirizine on cutaneous reactivity and eosinophil migration induced by platelet activating factor in man. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86: 314-320.
- Charlesworth EN, Massey WA, Kagey-Sobotka A et al. Effect of H<sub>1</sub> receptor blockade on the early and late response to cutaneous allergen challenge. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 262: 964-970.
- Walsh GM. The anti-inflammatory effects of levocetirizine – are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2009, 5: 14.
- Caproni M, Volpi W, Giomi B et al. Cellular adhesion molecules in chronic urticaria: modulation of serum levels occurs during levocetirizine treatment. *Br J Dermatol*, 2006, 155: 1270-1274.
- Simons FER, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Skin concentrations of H<sub>1</sub>-receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107: 526-530.
- Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H<sub>1</sub>-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Issue 11.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(3): 387-391.
- Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S et al. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: An open study of 21 patients. *Br J Dermatol*, 2007, 157: 803-804.
- Asero R. Chronic unremitting urticaria: Is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol*, 2007, 32: 34-38.
- Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: 676-682.

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КУПИРОВАНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ В РОТОГЛОТКЕ

Воспалительные заболевания глотки – тонзиллофарингиты занимают одно из ведущих мест среди всей патологии лор-органов по распространенности среди населения и числу обращений к врачам. Это связано с наличием множества как экзогенных, так и эндогенных факторов риска.

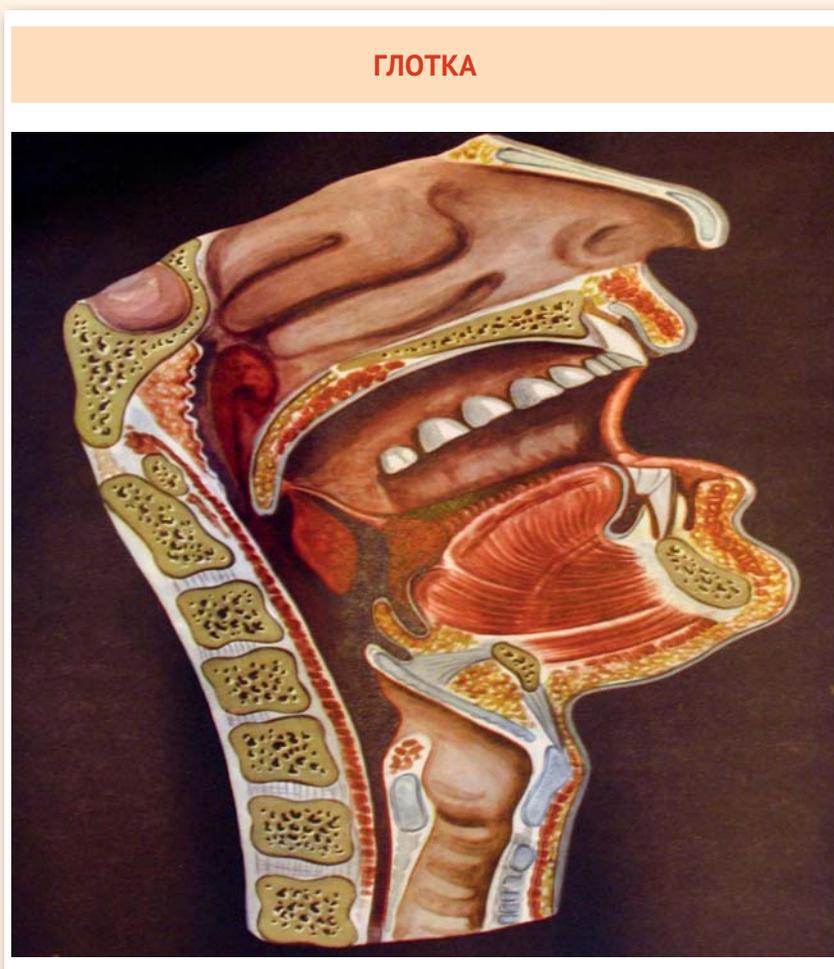
**Ключевые слова:** ротоглотка, микрофлора, воспалительный процесс, *Септолете®* тотал.

A.V. GUROV, MD, Prof., Pirogov Russian National Scientific Institute, Moscow  
MODERN POSSIBILITIES TO ARREST INFLAMMATION IN THE OROPHARYNX

Inflammatory diseases of the oropharynx – tonsillopharyngites – take one of the leading places among all pathologies of ENT-organs by incidence among population and the amount of applications to doctors. This is related to presence of the multiple exogenous and endogenous risk factors.

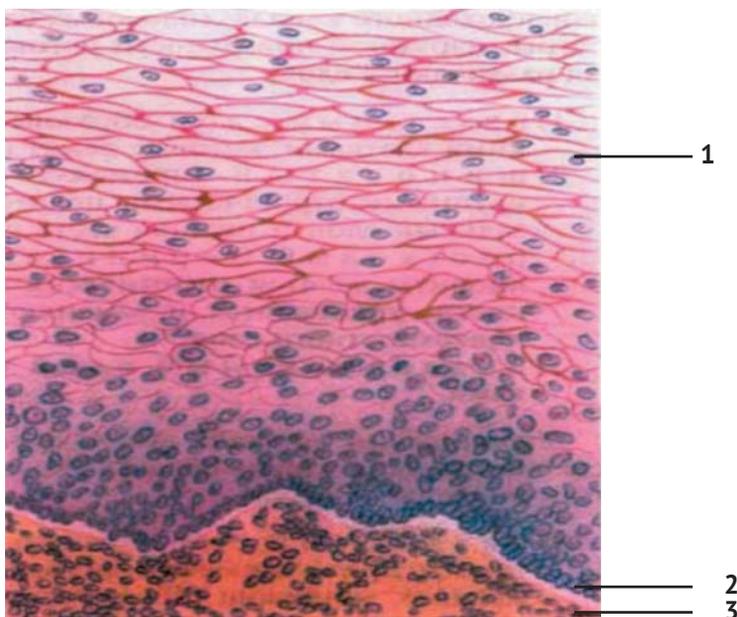
**Keywords:** oropharynx, microflora, inflammatory process, *Septolete total*.

Несмотря на то что глотка является целостным органом, выполняющим важные физиологические функции, различные ее отделы имеют существенные отличия в анатомо-гистологическом строении и особенностях колонизации микроорганизмов. Так, носоглотка, как известно, выстлана мерцательным эпителием, а рото- и гортаноглотка – многослойным плоским эпителием. Гистологические различия в структуре эпителия обуславливают определенные различия и в специфике рецепторов, которые находятся на поверхности эпителиальных клеток. Данные рецепторы способны распознавать различные лиганды микроорганизмов, что, в свою очередь, определяет возможность адгезии и стойкой колонизации данных микроорганизмов на поверхности эпителия. Именно этим фактом объясняются различия в составе нормальной микрофлоры различных биотопов глотки.



Многослойный плоский эпителий, выстилающий слизистую оболочку ротоглотки, структурно обладает высокой способностью фиксировать на своей поверхности различные микроорганизмы. Общая контаминационная активность данного эпителия существенно выше в сравнении с реснитчатым, и именно поэтому общее количество микроорганизмов, колонизирующих ротоглотку, существенно превышает общее количество бактерий, вегетирующих в полости носа и носоглотке.

### РОТОГЛОТКА – МНОГОСЛОЙНЫЙ ПЛОСКИЙ ЭПИТЕЛИЙ



Неороговевающий многослойный плоский (сквамозный) эпителий:  
 1 – поверхностный слой, 2 – базальный слой,  
 3 – собственная пластинка слизистой оболочки

Естественная регуляция видового состава нормофлоры слизистой оболочки ротоглотки осуществляется благодаря комплексному воздействию целого ряда факторов: постоянному смыванию апикальных слоев эпителиальных клеток, наличию естественных биоцидных и бактериостатических гуморальных факторов защиты – лизоцима, лактоферрина, пероксидазы, катионных белков, секреторных иммуноглобулинов, макрофагальных клеток и т.д. Важным фактором регуляции структуры биоценоза является также слабощелочные значения pH среды. Помимо этого, необходимо помнить о том, что представители аутохтонной (индигенной) микрофлоры ротоглотки формируют нормальную биопленку, обуславливающую высокую колонизационную резистентность слизистой оболочки и, соответственно, невосприимчивость ее к патогенной и условно-патогенной (транзиторной) микрофлоре, с которой теоретически может быть связано развитие патологической симптоматики.

### ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

- ✓ **Механическое самоочищение: вымывание, движение мерцательного эпителия, перистальтика, чихание, кашель, отслойка поверхностных слоев эпителия**
- ✓ **Антиадгезивные факторы: sIgA-антитела, продукты секретов**
- ✓ **Биоцидные и/или биостатические факторы секретов: лизоцим, пероксидаза, лактоферрин, катионные белки, pH слизистой оболочки и др.**
- ✓ **Макрофаги, встроенные в эпителий**
- ✓ **Нормальная микрофлора – колонизационная резистентность**

Основными представителями индигенной микрофлоры глотки являются α- и γ-гемолитические стрептококки, которые выступают основными регуляторами данного биоценоза. От их количественного соотношения зависит возможность выполнения глоткой основных, присущих ей физиологических функций. Ротоглотка является первым биотопом в структуре желудочно-кишечного тракта, где начинают встречаться лакто- и бифидобактерии, также обладающие высокой антагонистической активностью в отношении патогенных микроорганизмов.

## НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- ✓ **РОТОГЛОТКА:** α-гемолитические стрептококки, представленные преимущественно группой *viridans*, γ-гемолитические стрептококки, *Lactobacterium spp*, *Bifidobacterium spp*, *Neisseria spp*. (10–15%), представители рода *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* (10–20%), *Haemophilus parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *Corynebacterium spp*, *Escherichia coli*, *Proteus spp*.

Развитие инфекционной патологии ротоглотки связано в первую очередь с попаданием на ее поверхность респираторных вирусов. Именно вирусы, обладающие разными свойствами и имеющие определенные особенности репродукции в структуре эпителиальных клеток, обуславливают определенную специфику в клинической симптоматике возникающих поражений. Вирусные патогены оказывают непосредственное цитопатическое воздействие на клетки эпителия, что приводит к локальным патоморфологическим изменениям, уменьшению количества факторов специфической и неспецифической резистентности и развитию, таким образом, вторичного бактериального суперинфицирования – микроорганизмами, представителями транзитной микрофлоры.

## ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ФАРИНГИТЫ

Самой распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является катаральный фарингит при ОРВИ.

**80%** фарингитов вызываются вирусами:

- ✓ риновирусы,
- ✓ коронавирусы,
- ✓ респираторный синцитиальный вирус,
- ✓ аденовирус,
- ✓ вирусы гриппа и парагриппа.



*Вирусное инфицирование часто является лишь первой фазой заболевания, и оно «прокладывает путь» для последующей бактериальной инфекции.*

Помимо этого, кинетика воспалительных реакций связана с активацией медиаторов воспаления, появлением цитокинов, которые также обуславливают специфику возникающей клинической симптоматики.

## КИНЕТИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ВОСПАЛЕНИЯ – ВИРУСНАЯ И БАКТЕРИАЛЬНАЯ АЛЬТЕРАЦИЯ И ИЗМЕНЕНИЕ pH СРЕДЫ

### МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

**Гуморальные (плазменные):** кинины, калликреины, компоненты C3 и C5 комплемента, XII фактор свертывания крови (фактор Хагемана), плазмин / проницаемость МЦР, хемотаксис ПЯЛ, фагоцитоз, внутрисосудистая коагуляция.

**Клеточные:**  
*имеющиеся*

- гистамин (тучные клетки, тромбоциты)
- серотонин (те же клетки)
- лизосомальные ферменты (нейтрофилы)
- цитокины (макрофаги, эндотелий)
- оксид азота (макрофаги, эндотелий)

**вновь образующиеся**

- простагландины (все лейкоциты, тромбоциты, эндотелий)
- лейкотриены (все лейкоциты)
- фактор активации тромбоцитов (все лейкоциты, эндотелий)
- цитокины (макрофаги, эндотелий)
- оксид азота (макрофаги, эндотелий)

При этом среди различных симптомов поражения на первое место в субъективных ощущениях пациента выходят ощущения выраженного дискомфорта и боли в глотке.

Говоря о терапии воспалительных заболеваний глотки, необходимо помнить о выборе препаратов, обладающих активностью в отношении основных этиологических факторов развития данной патологии, а также способностью нивелировать основные симптомы возникающих поражений. В этой связи необходимо помнить о том, что, к сожалению, подавляющее большинство топических препаратов, применяемых с целью терапии данных состояний, представляют собой структуру обычных антисептиков, которые подавляют активность не только этиологически значимых микроорганизмов, но и представителей нормальной микрофлоры, при этом никаким образом не влияя непосредственно на ключевые симптомы заболевания. Помимо этого, подавляющее большинство антисептических препаратов не обладают противовирусной активностью.

## БОЛЬ В ГОРЛЕ – ОСНОВНОЙ СИМПТОМ ТОНЗИЛЛИТА И ФАРИНГИТА (ТФ)

- ✓ **ОСТРЫЙ ФАРИНГИТ** – острое воспаление слизистой оболочки и лимфоидных элементов задней стенки глотки
- ✓ **ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ** – острое воспаление лимфоидной ткани преимущественно небных миндалин
- ✓ **Чаще наблюдается сочетание воспалительного процесса в лимфоглоточном кольце и слизистой оболочке глотки – ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ (ТФ)**

**ТФ развиваются у ДЕТЕЙ в ВОЗРАСТЕ ПОСЛЕ 1 ГОДА – 1,5 ЛЕТ, ЧТО ОБУСЛОВЛЕНО РАЗВИТИЕМ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА**

Именно поэтому встает вопрос необходимости использования комбинированных препаратов, которые содержат в своем составе различные компоненты, оказывающие воздействие и на причинные факторы развития заболевания, и на основные клинические симптомы, включая различные проявления воспалительных реакций и болевого синдрома.

К таким препаратам относится новая лекарственная форма – таблетки Септолете® тотал, имеющие абсолютно новый состав в линейке препаратов Септолете®, которые выпускаются с использованием самых современных инновационных технологий изготовления.

## СЕПТОЛЕТЕ® ТОТАЛ – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

**НОВЫЙ**  
производственный  
объект



**НОВАЯ**  
производственная  
линия



**ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ**

Новый не только  
в компании  
КРКА,  
но и на ее  
традиционных  
рынках.

**НОВАЯ**  
лекарственная форма

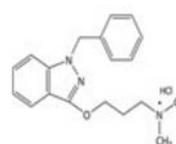


**НОВЫЙ** препарат

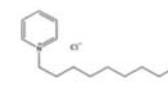


**НОВЫЙ** состав

бензидамин



цетилпиридиния  
хлорид



Основным показанием для назначения Септолете® тотал являются воспалительные заболевания ротоглотки различной этиологии, которые сопровождаются болевым синдромом.

### СЕПТОЛЕТЕ® ТОТАЛ: ДАННЫЕ ИНСТРУКЦИИ

**МНН:**

Бензидамина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид

**УПАКОВКА:**

Таблетки для рассасывания № 16

**ПОКАЗАНИЕ к применению:**

Симптоматическая терапия болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и лор-органов различной этиологии

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:**

Таблетки для рассасывания: 3 мг/1 мг



Уникальный состав Септолете® тотал обеспечивает комплексное лечение боли в горле и симптомов воспаления и надежное купирование всех ключевых симптомов заболевания.

### УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В ГОРЛЕ И ВОСПАЛЕНИЯ

НПВП бензидамин + АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ действие цетилпиридиния хлорид = АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ действие



Септолете® тотал = **КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ В ГОРЛЕ И ВОСПАЛЕНИЯ**

Такой надежный эффект обусловлен основными действующими веществами, входящими в состав данного препарата. Так, бензидамин устраняет симптомы воспаления и боли в горле, а цетилпиридиния хлорид устраняет саму причину поражения, воздействуя и на бактерии, и на грибковые патогены, и на вирусы.

### УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В ГОРЛЕ

**1. БЕНЗИДАМИН**  
Противовоспалительный препарат  
Анальгетик  
УСТРАНЯЕТ  
СИМПТОМЫ БОЛИ В ГОРЛЕ  
(боль, покраснение, дисфункция, отек, жар)

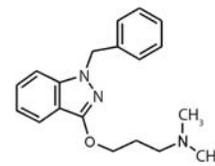
**2. ЦЕТИЛПИРИДИНИЙ**  
Антисептик  
УСТРАНЯЕТ  
ПРИЧИНУ ИНФЕКЦИИ  
(бактерии, грибки, вирусы)

Септолете® тотал = **КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Бензидамин относится к нестероидным противовоспалительным препаратам, оказывающим обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие.

### БЕНЗИДАМИН

- ✓ **БЕНЗИДАМИН** – лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием



Важной особенностью нестероидных противовоспалительных препаратов является отсутствие специфичности их воздействия и способности регресса любых форм воспалительного процесса вне зависимости от индивидуальности клинической симптоматики, а также причин, которые привели к возникновению данных симптомов.

### НЕСТЕРОИДНЫЕ ПВС

- ✓ НПВС – группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, уменьшают боль, лихорадку и воспаление
- ✓ не обладают гормональной активностью кортикостероидов (нестероидные)
- ✓ С клинической точки зрения им свойственен ряд общих черт:
  - Неспецифичность противовоспалительного действия, т.е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс, независимо от его этиологических и нозологических особенностей (причины и формы заболевания)
  - Сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действия

Важной особенностью бензидамина в линейке нестероидных противовоспалительных препаратов является отсутствие эффекта подавления выработки простагландинов и лейкотриенов и, следовательно, побочных эффектов, характерных для аспириноподобных НПВС. Структура молекулы бензидамина подобна местным анестетикам, благодаря чему наблюдается быстрое купирование болевой симптоматики. При этом бензидамин обладает высокой липофильностью и по градиенту pH (слабощелочной) проникает непосредственно в очаг воспаления и накапливается там, обеспечивая надежное купирование любых симптомов воспаления.

### ОСОБЕННОСТИ БЕНЗИДАМИНА В РЯДУ НПВС

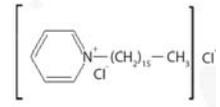
- ✓ Не подавляет выработку простагландинов и лейкотриенов ➡ не обладают ПЭ, характерными для аспириноподобных НПВС
- ✓ Структура молекула подобна местным анестетикам ➡ быстрое купирование боли
- ✓ Обладает высокой липофильностью и по градиенту pH (слабощелочной) проникает в очаг воспаления ➡ накапливается в очаге воспаления

Бензидамин оказывает **противовоспалительное действие**, благодаря чему уменьшает местные признаки воспаления, такие как **боль, покраснение, отек, нарушение функции**.

Цетилпиридиния хлорид является четвертичным аммониевым соединением с высокими поверхностными свойствами, которые обеспечивают проникновение молекул действующего вещества в самые глубокие слои слизистой оболочки глотки, миндалин, межзубных пространств, и оказывает при этом бактерицидное, противовирусное и фунгицидное воздействие, т. е. обладает высокой степенью активности в отношении микроорганизмов-возбудителей абсолютно любой природы.

### СВОЙСТВА ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА

**Цетилпиридиния хлорид – четвертичное аммониевое соединение с высокими поверхностными свойствами – проникает в глубокие слои слизистой оболочки глотки, миндалин, межзубных пространств. Обладает бактерицидным, противовирусным и фунгицидным эффектом.**



- ✓ Действует как поверхностно-активный катион (положительно заряженный ион)
- ✓ Благодаря эмульгационным свойствам деполяризует мембрану микроорганизмов, увеличивает ее проницаемость

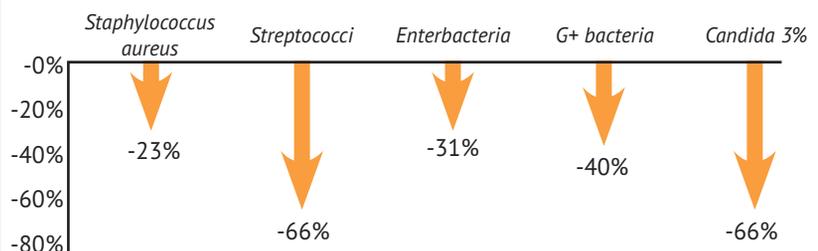
Бактерицидные эффекты цетилпиридиния хлорида связаны с его молекулярной структурой. Он действует как поверхностно-активный катион (положительно заряженный ион) и благодаря эмульгационным свойствам деполяризует мембрану микроорганизмов, увеличивая ее проницаемость, и приводит, таким образом, к лизису бактериальной или грибковой клетки.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА



При этом цетилпиридиния хлорид имеет широкий спектр активности в отношении всех ключевых бактериальных и грибковых патогенов, вызывающих патологию ротоглотки, включая β-гемолитические стрептококки, стафилококки (в т. ч. и *S. aureus*), другие Гр«+»-микроорганизмы, а также представителей семейства энтеробактерий, кандиды и др.

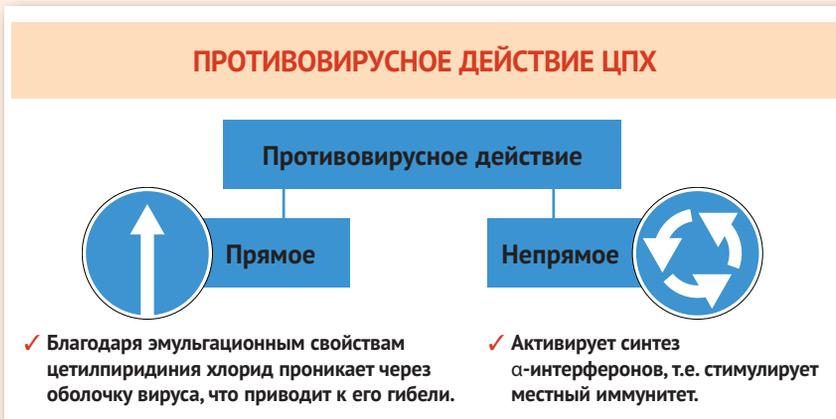
### ПРОТИВОМИКРОБНОЕ И ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА



**Значительное снижение количества штаммов патогенных микроорганизмов через 5 дней приема<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Zabolotnyy DI et al. Treating of chronic pharyngitis at the stage of aggravation: clinical, immunological and microbiological aspects. Zdorovja Ukraini. The Medical Journal, 2007, 19(176): 1–3.

Кроме этого, цетилпиридиния хлорид обладает также прямым и опосредованным действием на вирусные патогены. Прямое воздействие связано с проникновением данного вещества через капсидную оболочку вируса (благодаря эмульгационным свойствам), а не прямые эффекты обусловлены активацией синтеза  $\alpha$ -интерферонов, т. е. способностью к стимуляции реакций местного иммунитета.



Необходимо отметить, что благодаря высокой способности к проникновению внутрь различных субстратов цетилпиридиния хлорид имеет активность в отношении не только планктонных культур микроорганизмов, но и микроорганизмов, вегетирующих на поверхности слизистой оболочки в составе патологических биопленок. Проведенные исследования убедительно демонстрируют эффекты разрушения матрикса биопленки (гликокаликс) и гибели микроорганизмов.

### ДЕЙСТВИЕ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА НА МИКРОБНЫЕ БИОПЛЕНКИ

1. После воздействия 0,075%-ного раствора цетилпиридиния хлорида на содержащую различные виды микроорганизмов биопленку (возраст – 5 дней) 72,7% бактерий погибли и были повреждены, тогда как после воздействия стерильного солевого раствора этот показатель составил всего 25,7% ( $p < 0,001$ ).
2. Обработка раствором цетилпиридиния хлорида в концентрации 0,50–0,05% приводит к уничтожению или повреждению большинства бактериальных клеток в биопленке, а ее толщина уменьшается на 34,5–43,0%.
3. Цетилпиридиния хлорид имеет высокий показатель проникновения в биопленку (71%) и, в отличие от других веществ, сохраняет его высокий уровень (66%) после отмывания солевым раствором. Данные результаты свидетельствуют о прочном связывании цетилпиридиния хлорида с экзополисахаридами матрикса биопленки.

Таким образом, уникальный комбинированный состав препарата Септолете® тотал обеспечивает комплексное воздействие в очаге поражения и позволяет достигать желаемого анальгезирующего, противовоспалительного и антисептического эффекта.

### КОМБИНАЦИЯ БЕНЗИДАМИНА И ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА

Комбинация лечит:

- ✓ ПРИЧИНУ инфекции с помощью антисептического действия (антивирусного, антибактериального, противогрибкового) и
- ✓ РЕЗУЛЬТАТ воздействия инфекции – боль и воспаление (анальгезирующее и противовоспалительное действие).

бензидамин + цетилпиридиния хлорид = АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ действие

Препарат применяется с 12-летнего возраста и имеет удобный режим дозирования, позволяя добиться быстрых клинических эффектов при минимальном режиме дозирования (не более 3–4 таблеток в сутки).

### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лекарственная форма	Взрослые и дети, старше 12 лет
Септолете® тотал, таблетки для рассасывания	1 таблетка каждые 3–6 часов (не более 3–4 таблеток в сутки)

Удобный для пользователя режим дозирования Септолете® тотал  
Таблетки для рассасывания: только 3–4 таблетки/сутки



# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ФЕНСПИРИДОМ

## У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В лечении больных с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей необходимо раннее проведение противовоспалительной терапии. До настоящего времени широко используются две группы противовоспалительных препаратов: кортикостероиды (КС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В последние годы появился новый противовоспалительный препарат – фенспирид, который по химическому строению и по фармакологическим свойствам отличается и от КС, и от НПВС. По химической структуре он представляет собой diazospirodecane и обладает противовоспалительными свойствами, отличными от классических противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** заболевания верхних и нижних дыхательных путей, противовоспалительная терапия, фенспирид.

O.A. TSVETKOVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University  
ANTI-INFLAMMATORY THERAPY BY FENSPIRIDE IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACTS

In the treatment of patients with diseases of the upper and lower respiratory tract it is necessary to conduct anti-inflammatory therapy. Up to the present time two groups of anti-inflammatory drugs were used: corticosteroids (CSs) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In recent years, a new anti-inflammatory drug - fenspiride, which chemical structure and pharmacological properties different from both the CSs and NSAIDs. By the chemical structure it represents diazospirodecane and has anti-inflammatory properties, different from classical anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** diseases of the upper and lower respiratory tract, anti-inflammatory therapy with fenspiride.

**В** лечении больных с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей необходимо раннее проведение противовоспалительной терапии. До настоящего времени широко используются две группы противовоспалительных препаратов: кортикостероиды (КС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Механизм противовоспалительного действия КС связан с их способностью стимулировать синтез белка, который блокирует активность фосфолипазы  $A_2$ , что приводит к уменьшению образования простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов. КС оказывают выраженное противовоспалительное действие, но способность активизировать инфекционную флору и значительные побочные иммунные, метаболические, эндокринные и катаболические эффекты КС ограничивают их применение. Влияние НПВС на воспалительный процесс связано с ингибированием активности циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов и тромбоксанов, обладающих провоспалительным, гипертермическим и альгогенным эффектами. С другой стороны, вследствие переориентации путей метаболизма арахидоновой кислоты увеличивается синтез лейкотриенов, что может проявляться бронхоспазмом, развитием аллергических реакций и раздражением слизистой оболочки желудка, что в лечении ХОБЛ крайне нежелательно.

В последние годы появился новый противовоспалительный препарат – фенспирид, который по химическому строению и по фармакологическим свойствам отличается и от КС, и от НПВС. По химической структуре он представляет

собой diazospirodecane и обладает противовоспалительными свойствами, отличными от классических противовоспалительных препаратов, является средством с бронхолитическим и противовоспалительным действием. Уменьшает проявления бронхоспазма и воспаления в дыхательных путях.

Фенспирид влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, но точкой его приложения является не циклооксигеназа, а фосфолипаза  $A_2$ , что, на первый взгляд, может сближать его с КС. Однако фенспирид влияет непосредственно на поступление в клетку кальция, регулирующего активность фосфолипазы  $A_2$ , в то время как КС изменяют активность этого фермента, стимулируя синтез белка-ингибитора. При ингибировании активности фосфолипазы  $A_2$  фенспиридом уменьшается синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, и таким образом он оказывает противовоспалительное действие (рис. 1). Фенспирид не вызывает побочных эффектов, свойственных КС и НПВС, но в отличие от НПВС он не обладает ни болеутоляющим, ни жаропонижающим действием.

Противовоспалительное действие фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает широким спектром фармакологической активности, включающим в себя регуляцию других медиаторов воспаления, в том числе таких, как цитокины и гистамин. Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, фенспирид в наибольшей степени ингибирует фактор некроза опухоли. Фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования

**Рисунок 1. Механизмы воспаления и противовоспалительного действия лекарственных препаратов**



факторов хемотаксиса; блокирует гистаминовые  $H_1$ -рецепторы, оказывая противоотечное действие. Фенспирид ингибирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы, через которые стимулируется секреция вязкой слизи. В целом это реализуется в уменьшении воспаления дыхательных путей. Вместе с тем блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов при передозировке препарата может привести к снижению артериального давления и рефлекторной тахикардии. Но главным действием фенспирида является его тропизм в отношении дыхательной системы. Под влиянием фенспирида уменьшается степень обструкции дыхательных путей, снижается количество выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета (муколитическим и отхаркивающим действием фенспирид не обладает) [18, 22].

Фенспирид обеспечивает защиту от агентов, вызывающих спазм гладкой мускулатуры бронхов, нормализует выделение слизи бронхиальными железами, а также положительно воздействует на мукоцилиарный транспорт (рис. 2). Благодаря этим факторам фенспирид контролирует течение воспалительного процесса в дыхательных путях. Кроме того, благодаря воздействию на медиаторы воспалительной реакции, то есть гистамин,  $\alpha_1$ -адренергические рецепторы и механизмы местной регуляции освобождения нейропептидов, фенспирид тормозит воспаление как в первой, сосудистой, так и в последующей, клеточной фазе.

Фенспирид может применяться в сочетании с антибиотиками общего и местного действия или жаропонижающими препаратами.

В 85 центрах Польши проводилось исследование по изучению влияния фенспирида на клиническую симптоматику при ОРВИ: под наблюдением находилось 392 больных [27].

Больные получали фенспирид в дозе 80 мг три раза в день в течение 7 дней. Часть из них параллельно принимали антибиотик местного действия фюзафунжин в течение 6 дней, или парацетамол в течение 4–6 дней, или системный антибиотик в течение 4–8 дней.

В период между первым визитом к врачу, когда больные включались в исследование, и вторым, контрольным визитом после семидневного лечения пациенты, оценивая

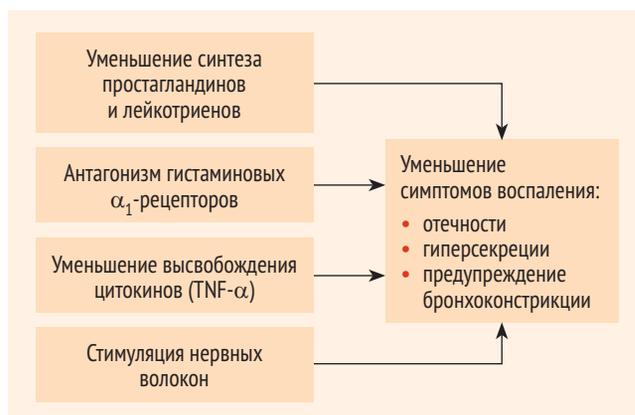
интенсивность симптомов болезни по принятым нормам, статистически отметили существенное их ослабление.

Проведенный анализ показал полное исчезновение симптомов у 57% больных, частичное – у 39%, отсутствие улучшения – у 4% больных, что указывает на высокую эффективность и переносимость фенспирида в терапии острых инфекций системы органов дыхания. Оценка эффективности и переносимости применяемого лечения представлена в таблице с учетом мнения как пациента, так и врача.

В работе Н.Б. Лазаревой и др. была поставлена цель разработать подходы к оптимизации фармакотерапии острого бронхита (ОБ) у взрослых с применением препарата фенспирида исходя из данных клинического исследования, проведенного в условиях городского стационара. ОБ представляет собой острое диффузное воспаление трахеобронхиального дерева, как правило инфекционной, преимущественно вирусной этиологии. Ведущее клиническое проявление заболевания – кашель. ОБ является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. В связи с этим перспективы лечения ОБ в настоящее время связывают с применением средств патогенетической направленности. Очень важно уже на ранних стадиях развития заболевания использовать лекарства, которые оказывают противовоспалительное действие, отличное от эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов. Этим требованиям отвечает препарат фенспирида гидрохлорид, оказывающий комплексное противовоспалительное воздействие на слизистую оболочку дыхательных путей. Однако убедительных данных о терапевтической эффективности фенспирида гидрохлорида при лечении ОБ у взрослых недостаточно [29].

Показано, что использование фенспирида в лечении ОБ у взрослых сопровождается меньшими сроками купирования всех симптомов заболевания; более динамичным регрессом экспекторации мокроты; сокращением сроков сохранения лихорадочного и интоксикационного синдромов; хорошей переносимостью терапии; высокой комплаентностью пациентов. Применение фенспирида в терапии острого бронхита у взрослых способствует снижению потребности в дополнительном назначении антибактериальных препаратов.

**Рисунок 2. Участие фенспирида в торможении симптомов воспаления**



**Таблица. Оценка эффективности применяемого лечения фенспиридом**

Оценка эффективности и переносимости лечения	Число пациентов (n = 302)	Процент пациентов
<b>Исчезновение симптомов, со слов пациента</b>		
полное	213	57
частичное	143	39
отсутствие улучшения	15	4
<b>Врачебная оценка эффективности (n = 368)</b>		
превосходная	152	41
хорошая	179	49
низкая	37	10
<b>Врачебная оценка переносимости (n = 369)</b>		
превосходная	219	59
хорошая	127	34
низкая	23	6

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения, причем это характерно практически для всех стран в связи с постоянно возрастающей распространенностью и смертностью от этого заболевания. ХОБЛ является единственной болезнью, от которой смертность продолжает увеличиваться.

В России число зарегистрированных больных из года в год остается на прежнем уровне, что связано с недостаточным уровнем диагностики. В 2007 г. было зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ. При этом количество реально больных людей в 11 раз выше официальных данных. Приблизительно каждый третий больной ХОБЛ имеет среднюю (31%) либо легкую (29%) степень тяжести болезни, а каждый пятый – тяжелую (23%) либо очень тяжелую (17%) степень. Широкое распространение и неблагоприятное течение ХОБЛ обусловлено рядом причин. До 70% взрослого населения курят. Для России эта проблема становится чрезвычайно актуальной, так как она входит в число стран с очень высоким уровнем табакокурения [10]. Все более широкое распространение получает курение среди женщин, детей и подростков.

Учитывая многофакторность механизма действия и возможность воздействия непосредственно на патогенетические звенья бронхолегочной патологии, фенспирид может оказать положительное влияние на пациентов с хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ как в стабильном состоянии, так и при обострении. В связи с этим изучалось влияние фенспирида на течение обострений и/или профилактику обострений при длительном лечении в стабильном состоянии. В ряде клинических исследований был продемонстрирован положительный эффект его использования [1, 9, 13, 16–20, 23, 25–27].

Особого внимания заслуживают результаты изучения клинической эффективности фенспирида, полученные при проведении двойного слепого рандомизированного

платцебо-контролируемого исследования, выполнявшегося в 11 медицинских центрах на 212 больных ХОБЛ [14]. У всех включенных в исследование больных (средний возраст 60 лет) были признаки ХОБЛ (кашель и выделение мокроты не менее 3 месяцев в году на протяжении по меньшей мере 2 лет). У всех больных был синдром бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> 35–80% от должного уровня) и выраженная гипоксемия (РаО<sub>2</sub> 60–80 мм рт. ст., а у 67 больных – 60–70 мм рт. ст.). В начале исследования больные были разделены на две однородные группы по 106 человек в каждой, одна из которых получала фенспирид по 1 таблетке (80 мг) 2 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа получала плацебо ежедневно по 2 таблетки. Если до включения в исследование больные регулярно принимали симпатомиметики или теофиллин, то они продолжали прием этих препаратов.

Опрос, общий осмотр, клинический и биохимический анализ крови, функциональные дыхательные пробы и определение газов крови проводили в начале исследования, а также спустя 3 и 6 мес. Улучшение состояния больных, получавших фенспирид, наблюдали уже через 3 мес. После 6 мес. приема фенспирида интенсивность кашля и объем выделяемой мокроты значительно уменьшились, а величина ОФВ<sub>1</sub> достоверно увеличилась (в среднем на 200 мл) по сравнению с контрольной группой, где отмечено, напротив, снижение ОФВ<sub>1</sub> (в среднем на 70 мл), свидетельствующее о прогрессировании болезни. У больных, получавших фенспирид, наблюдали заметное повышение уровня РаО<sub>2</sub>, тогда как в контрольной группе отмечено ухудшение параметров газообмена. Достоверное увеличение газометрических показателей отмечено в группе больных (67 человек), у которых начальные показатели были минимальными. Повышение РаО<sub>2</sub> связывается с уменьшением бронхиальной обструкции и, как следствие, с улучшением альвеолярной вентиляции.

Переносимость фенспирида была хорошей. Частота и характер нежелательных побочных эффектов существенно не различались в обеих группах. Среди больных, получавших фенспирид, побочные эффекты отмечены у 15 (у 10 – диспептические расстройства, у 1 – кожный зуд и у 4 – сухость во рту), в контрольной группе такие эффекты отмечены у 14 больных (у 11 – диспептические расстройства, у 2 – кожный зуд и у 1 – головная боль).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что фенспирид может быть использован для эффективного лечения больных ХОБЛ. Фенспирид обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Более четверти века тому назад группа из 20 больных хроническими бронхопневмониями применяла в течение 15 дней фенспирид орально и внутримышечно. Проводили мониторинг состояния функции внешнего дыхания (ФВД) и газов крови в исходном состоянии на 5-, 10- и 15-й дни. Было установлено прогрессирующее достоверное улучшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ОО. Это объясняли как противовоспалительными свойствами препарата, так и прямым бронхолитическим действием. Была подчеркнута прекрасная клиническая

переносимость фенспирида при его оральном и внутримышечном применении [15]. Это была первая публикация, показавшая эффективность фенспирида при ХОБЛ. Спустя два года было проведено клиническое исследование фенспирида (инъекционная форма и таблетки 80 мг с замедленным высвобождением) у пациентов с хронической бронхолегочной патологией гиперсекреторного типа. Интересные результаты были обнаружены в 20 случаях из 37, но иногда эффект был отсроченным. Группа пациентов содержала значительное число пациентов с выраженной гиперсекрецией. Эффективность фенспирида была доказана (8 случаев из 11). Исследование показало, что при долговременной терапии фенспиридом, который хорошо переносится, может быть достигнут успех у пациентов с преобладающими признаками бронхиальной гиперэкссудации [17].

В том же году в открытом сравнительном исследовании, проведенном во Франции, было установлено, что при лечении в течение 20 дней хронического бронхита фенспирид был более эффективен в отношении прекращения кашля, уменьшения одышки и физикальных признаков, чем протеолитические ферменты и бальзамы. Авторы уже тогда отмечали предупреждающее влияние на частоту обострений заболевания [22]. В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что терапия фенспиридом больных ХОБЛ в течение 6 мес. приводила к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков [14]. В плацебо-контролируемом исследовании фенспирид показал высокую эффективность при терапии обострения ХОБЛ в сочетании с амоксициллином/клавуланатом. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено в 7 центрах. В него были включены больные обоего пола в возрасте до 80 лет. Все больные имели ХОБЛ и признаки бронхиальной инфекции, проявлявшиеся как минимум двумя из трех критериев по Anthonisen. В обеих группах применяли амоксицилин-клавуланат 500/125 мг 3 раза в день, а в основной – фенспирид 80 мг 3 раза в день, в контрольной – плацебо. На 11-й день откашливание разрешилось в 39 и 32% случаев, кашель – в 44 и 16%, аускультативные признаки вернулись к норме у 83 и 47% соответственно. Авторы заключили, что фенспирид обеспечил более раннее клиническое улучшение [21].

В главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко (г. Москва) было проведено открытое исследование эффективности и безопасности применения фенспирида в течение 3–12 мес. у больных ХОБЛ средней тяжести течения вне обострения. В период применения фенспирида ни в одном случае не было обострения ХОБЛ. При оценке состояния к 12-му месяцу наблюдения произошло достоверное улучшение как клинических, лабораторных, эндоскопических и функциональных показателей, так и показателей качества жизни (КЖ) на основании применения анкеты госпиталя св. Георгия [1]. В том же году влияние фенспирида на течение обострения ХОБЛ было изучено на 30 больных. Препарат назначали 2 раза в день в тече-

ние 3 мес. К концу лечения кашель и отделение мокроты прекратились, одышка уменьшилась. Улучшились показатели ФВД, особенно у пациентов со смешанным типом нарушений с преобладанием рестрикции [6].

Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН отмечали выраженный клинический эффект фенспирида при ХОБЛ 1-й стадии, а также положительное влияние препарата на ОФВ [7]. У пациентов, получавших фенспирид, выявлено статистически значимое снижение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке крови и мокроте, а также IL-8 в мокроте [4]. Оценка эффективности и безопасности применения фенспирида в клинике ХОБЛ была предметом изысканий сотрудников Казанского медицинского университета. Проведенное трехмесячное рандомизированное открытое сравнительное исследование показало, что современная комплексная терапия ХОБЛ позволяет реально управлять как клиническими симптомами и функциональными данными, так и КЖ этих пациентов. Использование фенспирида в лечении больных ХОБЛ потенцировало улучшение параметров форсированного выдоха, нормализацию СОЭ, достоверно улучшало КЖ, оцененное по методике WHOQOL-100, рекомендованной ВОЗ [3].

В 12 центрах Польши было проведено шестимесячное рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности фенспирида при ХОБЛ. Показатели кашля, качества и количества мокроты значительно улучшились в группе, получавшей фенспирид. Значительное различие между группами наблюдалось и в количестве эпизодов обострений, и их продолжительности. Количество отмеченных побочных эффектов не различалось между группами [25].

Группа исследователей во главе с Е.И. Шмелевым применяла фенспирид в течение 6 мес. в качестве средства противовоспалительной терапии. У больных ХОБЛ 1-й стадии отмечен существенный прирост ОФВ<sub>1</sub>, подтвержденный увеличением толерантности физической нагрузки на 17,3%, а при 2-й стадии была заметная тенденция к увеличению этих показателей. Авторы заключили, что фенспирид – средство, которое может замедлить прогрессирование ХОБЛ [12]. Проведенное в 7 российских центрах открытое сравнительное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности стандартной терапии ХОБЛ (ипратропий и сальбутамол) в сравнении с сочетанием этого лечения с фенспиридом показало, что среди получавших фенспирид достоверно уменьшился кашель ( $p = 0,004$ ), снизилась потребность в сальбутамоле ( $p = 0,023$ ), улучшился ОФВ ( $p = 0,012$ ), число и длительность обострений были ниже. КЖ этих больных достоверно улучшилось по всем показателям. Число побочных эффектов при использовании фенспирида по сравнению со стандартной терапией не увеличивалось. Полученные результаты подтвердили целесообразность систематического использования фенспирида как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии [10, 11].

В комплексном исследовании фенспирида при ХОБЛ оценивали основные клинические симптомы в баллах,

ФВД, данные бронхоскопии, лабораторные показатели воспаления, антиоксидантного статуса, КЖ, проводили цитологическое и цитохимическое исследование индуцированной мокроты. При обострении ХОБЛ терапия фенспиридом оказывала ранний и отчетливый противокашлевый, муколитический эффект, сопровождалась уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным снижением содержания С-реактивного белка, цитоза в ИМ, процентного содержания нейтрофилов ( $p < 0,01$ ) и повышением в них уровня лизосомально-катионных белков ( $p < 0,01$ ), увеличением содержания общих антиоксидантов в сыворотке крови (у 46,2% больных по сравнению с 26,3% в группе традиционной терапии). Длительное (в течение 3 мес.) лечение фенспиридом обеспечивало у больных ХОБЛ дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования индуцированной мокроты [8].

Отечественные и зарубежные авторы все чаще включают фенспирид в рекомендации по лечению ХОБЛ. Так, Л.И. Дворецкий [5] отметил, что в последнее время арсенал медикаментозной терапии больных ХОБЛ пополнился препаратом фенспирид, который обладает противовоспалительными свойствами и оказывает бронхолитический эффект за счет различных механизмов (папавериноподобное действие, муколитический эффект, антагонизм к гистаминовым H1-рецепторам, снижение продукции ряда провоспалительных цитокинов).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что фенспирид проявляет свое основное действие именно в бронхах, его назначают при ОРВИ любой локализации, будь то отек носа, ангина или фарингит. Столь широкая область применения препарата связана с тремя эффектами:

1. Противовоспалительным.
2. Антиэкссудативным (уменьшает образование мокроты).
3. Спазмолитическим.

Именно благодаря уменьшению проявлений воспаления дыхательных путей фенспирид назначают:

- при тонзиллите, фарингите, ларингите, трахеите, вызванных аллергенами, грибами, вирусами или бактериями;
- воспалениях слизистой носа, полости среднего уха, придаточных пазух носа;
- хроническом рините;
- выраженных респираторных явлениях (кашле, боли в горле, отеке слизистой носа) при гриппе, кори, коклюше.

Проведенный анализ литературы показал, что фенспирид является эффективным и безопасным противовоспалительным препаратом с оригинальным комплексным механизмом действия. Фенспирид продемонстрировал противовоспалительный эффект, который заключается в уменьшении степени воспаления бронхов, уровня маркеров воспаления (нейтрофилов, TNF- $\alpha$ , IL-8). Это позволяет рекомендовать его для широкого применения в амбулаторной практике при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Безлепо А.В. Опыт длительного применения эреспала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. 2002. [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru).
2. Бердников Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н. Место фенспирида в фармакотерапии респираторных заболеваний. *Consilium Medicum*, 2007, 10(12): 64-69.
3. Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурылева М.Э. Оценка клинико-функционального состояния и качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после комплексной медикаментозной терапии в амбулаторных условиях. *Путьмонология*, 2004, 1: 60-67.
4. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите. *Тер. арх.*, 2004, 76.
5. Дворецкий Л.И. Обострение хронического бронхита: алгоритм диагностики и схемы терапии. *Инфекции и антимикроб, химиотерапия*, 2001, 1(6). [http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/01\\_06/183.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/01_06/183.shtml).
6. Кириченко А.А., Шабанова Т.М. Опыт лечения фенспиридом больных хроническим обструктивным бронхитом. *Тер. арх.*, 2002, 8: 52-55.
7. Кунцына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Путьмонология*, 2003, 2: 111-116.
8. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клини. мед.*, 2005, 83(7): 24-29.
9. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. М.: Петит, 1998.
10. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*, 2005, 7(10). [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium-um/05\\_10/857.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium-um/05_10/857.shtml).
11. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*, 2005, 7(4). [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05\\_04/311.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/311.shtml).
12. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Путьмонология*, 2005, 5: 93-101.
13. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum. Путьмонология*, 2008: 35-39.
14. Akoun G, Arnaud F, Blanchon F et al. Effect of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. *Eur. Respir. Rev.*, 1991, 1(2): 51-65.
15. Cascella D, Raffl GB, Caudarella R et al. Functional respiratory and blood gas analytical studies of the effects of fenspiride, in oral and intramuscular administration, in chronic bronchopneumopathic subjects. *Minerva. Med.*, 1979, 70(54): 3715-3719.
16. Chodorowski Z, Sein Anand J, Korolkiewicz R. Acute intoxication with fenspiride. *Przegl Lek*, 2004, 61(4): 435-436.
17. De Labarthe B, Gosset X, Dourmap C et al. Activity and safety of fenspiride in bronchial hyperexudation. *Sem. Hop.*, 1979, 55(33-34): 1549-1552.
18. Evard Y, Kato G et al. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. *Eur. Resp. Rev.*, 1991, 1(Rev. 2): 93-100.
19. Girard B, Naline E, Crambes O et al. Pre- and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. *Eur Resp J*, 1997, 10(5): 1015-1020.
20. Lima MCR, Hatmi M, Martins MA et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. *Rhinology*, 1988, 4(suppl): 87-95.
21. Lirsac B, Benezet O, Dansin E et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. *Rev. Pneumol. Clin.*, 2000, 56(1): 17-24.
22. Olivieri D, Blasi A, Pezza A. A controlled clinical study of Pneumorel Retard tablets in the treatment of chronic bronchitis. *Sem. Hop.*, 1979, 55(17-18): 931-934.
23. Olivieri D, Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. Double-blind with placebo trial. *Bull Eur Physiopatol Respir*, 1987, 23(suppl.12).
24. Oliveri D, Del Donno M. Etude de Faction du fenspiride (pneumorel 80 mg) sur la clairance mucociliare chez le bronchitique chronique. *J. Intern. Med.*, 1987, 96: 395-8.
25. Pirozynski M, Skucha W, Slominski M et al. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbations and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis Pol. *Merkuriusz Le*, 2005; 19(110): 139-143.
26. Plusa T, Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. *Pol. Merkurizus Lek*, 1998, 5(30): 368-371.
27. Sozzani P, Cambon C, Frisach MF et al. Fenspiride inhibits phosphatidyl inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophages. *Eur Resp J*, 1993, 6(suppl. 17): 3055-3076.
28. Volkova LI, Budkova AA, Filonova NN et al. Efficacy of supplemental anti-inflammatory therapy with fenspiride in chronic obstructive and nonobstructive bronchitis. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(4): 257-264.
29. Лазарева Н.Б., Пантелеева Л.Р., Сафонова Е.В. Фенспирид: фармакологические возможности в терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. *Consilium medicum*, 2015, 11: 64-69.

Е.И. САС<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, Ю.П. УСПЕНСКИЙ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет

# ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОЦЕЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

## ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительный сегмент представлен функциональной патологией. Эта достаточно большая и гетерогенная группа заболеваний объединяет самые различные по патогенезу нозологические формы (функциональная абдоминальная боль, функциональный запор, синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный метеоризм и т. д.), общность которых основана на их функциональной природе.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, функциональные расстройства, комбинированные растительные препараты.

E.I. SAD<sup>1,2</sup>, MD, Prof., Y.P. USPENSKY<sup>1</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Pavlov Saint-Petersburg State University

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric University

### POSSIBILITIES OF MULTI-TARGETED THERAPY OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL TRACT DISTURBANCES

A considerable segment in the structure of gastrointestinal tracts diseases is represented by the functional pathology. This sufficiently large and heterogeneous group of diseases unites nosologic forms different by pathogenesis (functional abdominal pain, functional constipation, irritable bowel syndrome (IBS), functional flatulency etc.) different by pathogenesis, the similarity of which is based on their functional nature.

**Keywords:** gastrointestinal tract, functional disturbances, combined herbal drugs.

Данные о распространенности функциональных расстройств ЖКТ довольно противоречивы. Исследования, проведенные в странах, значительно отличающихся по экономическим, социальным, этнографическим показателям, выявили различную частоту встречаемости ФПК – от 14–22 до 38–48%. Сложность диагностики функциональной патологии ЖКТ определяется, прежде всего, сходной клинической симптоматикой, необходимостью большого числа исследований (функциональные заболевания, как правило, «заболевания исключения»), а также высокой их стоимостью. Поэтому врачу обычно приходится основываться в диагностике данных состояний прежде всего на клинической симптоматике. Согласно предыдущим Римским критериям III в функциональных нарушениях кишечника (3 С) выделяют:

- 3.1. С1. Синдром раздраженного кишечника.
- 3.2. С2. Функциональное вздутие живота.
- 3.3. С3. Функциональный запор.
- 3.4. С4. Функциональная диарея.
- 3.5. С5. Неспецифическое функциональное расстройство кишечника.

СРК как отдельная нозологическая форма, в силу своей широкой распространенности и во многом благодаря наибольшей изученности является своего рода ключом к пониманию патогенеза функциональных заболеваний органов пищеварения. СРК определяется как функцио-

нальное заболевание кишечника, в клинической картине которого боль в животе или эквивалентный ей дискомфорт связаны с дефекацией или изменением стула.

Всего в общей популяции около 10–20% взрослого населения имеют симптомы, соответствующие СРК, и, по данным подавляющего большинства исследований, женщины страдают ориентировочно в два раза чаще мужчин [1, 2]. Средний возраст пациентов с СРК составляет 25–43 года. Пациентам с первично выставленным диагнозом СРК следует особенно тщательно исключать органические заболевания, и в первую очередь колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др. Среди лиц более старшей возрастной категории (60–85 лет) распространенность СРК уменьшается до 10,9%, что в значительной мере определяется развитием органической патологии, а также трансформацией биосоциальных аспектов.

Симптомы СРК, как правило, сохраняются длительное время, часто сочетаются с другими функциональными расстройствами [1] и практически всегда значительно снижают качество жизни пациентов [1, 3, 4]. Заболевание наносит значительный финансовый урон обществу как по показателям прямых затрат на медицинское обследование и лечение, так и по показателям не прямых расходов, вследствие необходимости компенсировать длительные периоды вынужденной временной нетрудоспособности пациентов [1–3].

Римские критерии III сохранили, по существу, прежнюю классификацию вариантов СРК. Тем не менее рассматривается несколько иная трактовка:

1. СРК с запорами (твердый или комковатый стул составляет более 25%, а жидкий стул – менее 25% всех опорожнений кишечника).
2. СРК с диареей (кашицеобразный или жидкий стул составляет более 25%, а твердый стул – менее 25% всех опорожнений кишечника).
3. Смешанный вариант СРК (соответственно и твердый, комковатый стул, и жидкий стул составляют более 25% всех опорожнений кишечника).
4. Неклассифицируемый вариант СРК (недостаточно данных, чтобы отнести клиническую картину заболевания к одному из трех основных вариантов).

***Закономерно, что и подходы к терапии пациентов с СРК требуют использования не одного, а сразу нескольких препаратов. Это невольно приводит к повышению риска развития побочных эффектов применяемых препаратов, увеличению стоимости лечения, к снижению комплаенса со стороны пациентов***

Согласно современным представлениям, СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника. При этом имеются основания рассматривать гиперчувствительность как основу всей функциональной патологии ЖКТ.

Третьим фактором, находящимся в настоящее время в зоне внимания исследователей, являются выраженные нейро-эндокринно-иммунные повреждения, которые формируются в т. ч. и после инфекционных заболеваний кишечника, приводя к формированию рецепторно-двигательной дисфункции. В основе патогенеза постинфекционного СРК лежит ускоренный кишечный транзит, измененная висцеральная чувствительность, нарушение гепато-энтеральной циркуляции желчных кислот и повышенная проницаемость кишечной стенки, повышение уровня провоспалительных цитокинов [2, 5], а также увеличение количества клеток хронического воспаления [1, 6, 7] в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [7–9].

Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В зависимости от исходных особенностей человека в развитие СРК в различной степени оказываются вовлеченными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [11, 12].

Закономерно, что и подходы к терапии пациентов с СРК требуют использования не одного, а сразу нескольких препаратов. Это невольно приводит к повышению риска развития побочных эффектов применяемых препаратов, увеличению стоимости лечения, к снижению комплаенса со стороны пациентов. Все чаще практикующий врач сталкивается с негативной реакцией пациента на рекомендации по использованию нескольких лекарственных средств. На этом фоне отмечается все большая приверженность пациентов к лекарственным средствам растительного происхождения, равно как и к натуральному растительному сырью. Возможность комбинации сразу нескольких растительных препаратов, например: иберийки горькой (*Iberis amara* L., Cruciferae), дягиля лекарственного (*Angelica archangelica* L., Umbelliferae), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L., Compositae), тмина обыкновенного (*Carum carvi* L., Umbelliferae), расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., Compositae), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L., Labiatae), мяты перечной (*Mentha piperita* L., Labiatae) и других – в одном лекарственном средстве за счет синергизма действия усиливает клинический эффект. Данное сочетание растительных препаратов обладает выраженным противомикробным, противовоспалительным, тонизирующим и спазмолитическим действием и успешно используется в комплексном лечении заболеваний органов пищеварения.

В проспективных контролируемых клинических исследованиях было показано развитие последовательного положительного клинического результата при использовании комбинированного растительного препарата STW 5 для лечения функциональных нарушений ЖКТ как верхней, так и нижней части живота. Эффективность препарата превзошла эффективность плацебо и была эквивалентной или даже большей в сравнении с препаратом стандартной терапии цизапридом (Roesch et al., 2002). Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 315 пациентов с функциональной диспепсией, Von Arnim et al. показали не только эффективность лечения препарата STW 5 при 4- и 8-недельной длительности терапии, но и длительное безрецидивное течение заболевания в течение полугода [13].

***Согласно современным представлениям, СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции***

Три следующих исследования на пациентах с функциональной диспепсией (Buchert D., Madisch A. и Braden B) показали в основном аналогичные результаты, т. е. статистически значимое клиническое превосходство препарата STW 5 по сравнению с плацебо: клиническая симптома-

тика уменьшалась на 65–80% уже к концу первой недели приема препарата. Переносимость препарата оценивалась врачами и пациентами как «очень хорошая» или «хорошая» у 88 и 96% больных соответственно [14–16].

**Мультицелевой подход, лежащий в основе лечебного эффекта препарата STW 5, представляется более успешным и перспективным, чем использование лекарственных средств, направленных на отдельные звенья патогенеза заболеваний**

В исследовании Braden В. было доказано, что нормализация моторной активности желудка обусловлена не только прямым прокинетическим эффектом препарата, но и более сложными процессами, отражающими многогранный фармакологический профиль препарата. Отдельные составляющие препарата создают различный эффект в составе общего действия комбинации травяных экстрактов, что определяется воздействием на различные рецепторы: 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> и МЗ. Эффективность препарата включает в себя подавляющее воздействие на секрецию желудочной кислоты, а также стимулирующее и ингибирующее действие на моторику (в зависимости от базальной активности), в т. ч. противовоспалительный эффект и влияние на автономную афферентную функцию желудочно-кишечного тракта. Так, в исследовании Rösch W. на 637 пациентах с функциональной диспепсией была показана прокинетическая эффективность препарата STW 5, сопо-

ставимая с цизапридом в дозировке 3 × 20 мг/сут, с лучшей переносимостью препарата [17].

Безусловно, одним из наиболее наглядных показателей эффективности препарата, используемого для лечения функциональных расстройств ЖКТ, является его эффективность в терапии пациентов с СРК. Исследования Madisch А. и Klein-Galczinsky С., суммарно включавшие 2 548 пациентов с СРК, показали не только высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо, но и хорошую переносимость препарата STW 5 при 4-недельном приеме препарата, а также длительный безрецидивный период [18, 19].

Лечение функциональных расстройств ЖКТ остается серьезной проблемой вследствие сложности патогенетических механизмов их формирования. Таким образом, мультицелевой подход, лежащий в основе лечебного эффекта препарата STW 5, представляется более успешным и перспективным, чем использование лекарственных средств, направленных на отдельные звенья патогенеза заболеваний [20]. Множественный механизм действия, опосредованный взаимодействием с различными мишенями, может способствовать развитию положительного клинического ответа у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. Препарат показал свою эффективность не только в плацебо-контролируемых, но и в прямых сравнительных исследованиях с метоклопрамидом, цизапридом и спазмолитическими препаратами. Высокая безопасность препарата STW 5 определяет возможность длительного использования в терапии данной категории пациентов.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. *Consilium medicum*, 2000, 2(7).
2. Locke GR, III, Zinsmeister A, Talley NJ, Fett SL, Melton J. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75: 907-912.
3. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. *Consilium medicum*, 2002, 4(9).
4. Costanza C, Longstreth G, Liu A. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2: 395-399.
5. Маев И.В., Черемушкин С.В. Заболевания кишечника. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III. *Consilium medicum*, 2007, 09(1).
6. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, et al. Effect of a corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2004, 53: 958-964.
7. Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents 1. *Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17: 643-653.
8. Keefer L, Sanders K, Sykes MA, Blanchard EB, Lackner JM, Krasner S. Towards a better understanding of anxiety in irritable bowel syndrome: a preliminary look at worry and intolerance of uncertainty. *J Cognitive Psychother*, 2005, 19: 163-172.
9. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut*, 2004, 53: 829-837.
10. Longstreth GF, Drossman DA. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3: 397-400.
11. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 1994, 42: 223-241.
12. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut*, 2004, 53: 1452-14.
13. von Arnim U, Peitz U, Vinson B. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 1268-75.
14. Buchert D. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast bei Patienten mit gesicherter Non Ulcus Dyspepsie. *Z Phytotherapie*, 1994, 15(1): 45-6.
15. Madisch A, Melderis H, Mayr G. Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. *Z Gastroenterologie*, 2001, 39: 1-8.
16. Braden B, Caspary W, Börner N. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*, 2009 21(6): 632-8.
17. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol*, 2002, 40(6): 401-8.
18. Madisch A, Holtmann G, Plein K. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(3): 271-9.
19. Klein-Galczinsky C, Sassin I. Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast® in der Therapie des Colon irritabile. *Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*, 1999, 125.
20. Wagner H. Multitarget therapy: the future of treatment for more than just functional dyspepsia. *Phytomedicine*, 2006, 13(Suppl. 5): 122-99.

# АНАФЕРОН ДЕТСКИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Острые инфекционные диарейные болезни, по терминологии Всемирной организации здравоохранения, или острые кишечные инфекции (ОКИ), как принято называть их в России, – большая группа острых инфекционных заболеваний, характеризующаяся развитием у пациента диарейного синдрома. В статье приведены статистические данные по распространенности ОКИ среди детей, занимающие одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии и характеризующиеся высокой смертностью. Особое место уделено патогенезу и терапии острых кишечных вирусных заболеваний.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, диарейный синдром, вирусные диареи, терапия, неспецифические противовирусные средства, индукторы интерферона, дети.

O.V. SHAMSHEVA, MD, Prof.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

ANAFERON FOR KIDS: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE THERAPEUTIC AND PREVENTIVE USE IN ACUTE INTESTINAL VIRAL INFECTIONS. LITERATURE REVIEW

Acute infectious diarrheal diseases by the terminology of the World Health Organization or acute intestinal infections (All) as they are called in Russia is a large group of acute infectious diseases characterized by development in patient of the diarrheal syndrome. The article provides statistical data on the incidence rate of All among children that take one of the leading places in the structure of the infectious pathology and characterizing by the high mortality rate. Special attention is given to pathogenesis and therapy of acute viral intestinal diseases.

**Keywords:** acute intestinal infections, diarrheal syndrome, viral diarrheas, therapy, non-specific antiviral drugs, interferon inducers, children.

Острые инфекционные диарейные болезни, по терминологии Всемирной организации здравоохранения, или острые кишечные инфекции (ОКИ), как принято называть их в России, – большая группа острых инфекционных заболеваний, характеризующаяся развитием у пациента диарейного синдрома. Особая значимость сопровождающихся диарейным синдромом болезней у детей в мире в течение 20 последних лет связана не только с высокой заболеваемостью, но и с высокой смертностью от них, особенно в возрасте до 9 лет [1].

Согласно официальной статистике, в нашей стране на протяжении последних лет ОКИ занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии с ежегодным ростом в детской популяции заболеваемости острыми кишечными вирусными инфекциями (ОКВИ) [2–4]. По данным последнего опубликованного Роспотребнадзором Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году», в 2014 г. заболеваемость ОКИ установленной и неустановленной этиологии составила

548,9 на 100 тыс. населения [4]. Причем данный показатель у детей до 17 лет с 2011 г. демонстрирует стабильный ежегодный прирост до 4%, составив в 2014 г. 678,1 на 100 тыс. населения. Наиболее уязвимые группы с самым высоким показателем заболеваемости ОКИ – дети до года (2 431,5 на 100 тыс.) и дети в возрасте от 1 года до 2 лет (2 159,3 на 100 тыс.). Среди ОКИ установленной этиологии в настоящее время преобладают вирусные инфекции, составляя, по разным данным, от 40 до 80% [2, 4].

Вирусные диареи – группа ОКИ с поражением преимущественно верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – гастроэнтерит, энтерит с умеренно выраженными симптомами интоксикации, иногда с сочетанным поражением респираторного тракта. К основным возбудителям вирусных диарей относятся наиболее часто встречающиеся рота- и калицивирусы (норовирусы), а также адено- (серотипы 30, 40 и 41), энтеро-, корона-, астро-, цитомегаловирусы [2]. Стоит отметить, что, по данным ряда статистических исследований, сочетанное поражение респираторного тракта и ЖКТ встречается в

20–25% случаев среди вирусных инфекций у детей до 3 лет с преобладанием в качестве этиологического фактора адено-, рота- и коронавируса как в виде моно-, так и микст-инфекции [3].

Ротавирусы вызывают 40–60% всех вирусных диарей и имеют наибольшее значение у детей до 3 лет, что связано с высокой восприимчивостью к данным возбудителям и их повсеместной распространенностью [4–6]. Значимую роль у детей более старшего возраста играют норовирусы, обуславливая высокую заболеваемость среди детей до 14 лет. Официальная статистика норовирусной инфекции в Российской Федерации ведется с 2009 г., и всего за 5 лет, к 2014 г., показатель заболеваемости вырос в 10 раз. Для энтеровирусной инфекции характерен небольшой ежегодный прирост, за исключением периода 2013–2014 гг., когда после вызванного штаммами энтеровирусов азиатского происхождения эпидемического подъема заболеваемости в 2013 г. было отмечено ее снижение в 1,8 раза в 2014 г., в т. ч. среди детей [5].

В патогенезе ОКВИ, независимо от их этиологии, большая роль отводится реакциям врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также состоянию барьерной функции кишечника. Ключевым цитокином, обеспечивающим защиту от вирусного поражения ЖКТ и принимающим участие в патогенезе ОКВИ, является интерферон (ИФН)-гамма [7]. ИФН-гамма – многофункциональный цитокин, под воздействием которого в организме усиливается активность естественных киллеров (NK-клеток), Т-хелперов (Th), цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов, экспрессия антигенов МНС I и II типа. Подобные эффекты приводят к усилению взаимодействия между иммунными Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками, что необходимо для борьбы с вирусной инфекцией. Способность ИФН-гамма активировать макрофаги способствует более эффективному уничтожению этими клетками внутриклеточных микроорганизмов. В результате взаимодействия ИФН-гамма со специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеточной стенки, в клетках происходит индукция белков, отвечающих за развитие противовирусного иммунитета [8].

Очевидно, что выбор терапии ОКВИ, как и других инфекционных заболеваний, должен основываться в первую очередь на верификации этиологического фактора. Однако на практике, как правило, лабораторное подтверждение диагноза не проводится, о чем свидетельствует высокая доля случаев с неустановленной этиологией – 65% [5]. Учитывая тот факт, что при выборе терапии имеет значение возраст пациента, его преморбидный фон, эпидемиологический анамнез и период заболевания, как правило, в качестве этиотропного препарата выступают неспецифические противовирусные средства (например, индукторы ИФН). В дополнение используется патогенетическая и симптоматическая терапия – средства для оральной/парентеральной регидратации, энтеросорбенты, про- и пребиотики, противорвотные препараты, прокинетики и т. п. [4, 9].

Отсутствие препаратов специфической профилактики, за исключением ротавируса, и специфической терапии способствует длительному периоду вирусовыделения и высокой частоте бессимптомного носительства, а также повышенному риску гибели детей, особенно младшего возраста, из-за развития эксикоза. Кроме того, имеет место полипрагмазия, результатом которой является суммация нежелательных эффектов. Очевидно, что в сложившейся ситуации необходим поиск препаратов, использование которых в рутинной педиатрической практике позволит решить ряд проблем. Проведенные ранее исследования показывают, что одним из таких препаратов является Анаферон детский – лекарственный препарат с универсальным противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Анаферон детский создан на основе афинно очищенных антител к ИФН-гамма в релиз-активной форме. Ключевое звено в механизме действия препарата – способность модифицировать функциональную активность и продукцию эндогенных ИФН, в т. ч. через влияние на взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором. Входящие в состав Анаферона детского релиз-активные антитела к ИФН-гамма вызывают конформационные (пространственные) изменения в молекуле ИФН-гамма, что приводит к повышению ее функциональной активности и усиливает взаимодействие ИФН-гамма с собственным рецептором (CD119). Доказано, что под действием Анаферона детского количество ИФН-гамма, связавшегося со своим рецептором, более чем на 50% выше исходного уровня [10, 11].

***Согласно официальной статистике, в нашей стране на протяжении последних лет ОКИ занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии с ежегодным ростом в детской популяции заболеваемости острыми кишечными вирусными инфекциями***

Таким образом, принципиальное отличие Анаферона детского от других индукторов ИФН состоит в двойном механизме действия, позволяющем повысить эффективность работы системы ИФН. С одной стороны, Анаферону детскому присуще влияние на функциональную активность и продукцию собственных, эндогенных ИФН, с другой – повышение чувствительности рецепторов к ИФН и усиление лиганд-рецепторного взаимодействия ИФН со своими рецепторами. Именно благодаря влиянию на продукцию и рецепцию ИФН Анаферон детский оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций у детей, включая ОКВИ.

Механизм, через который Анаферон детский вовлекает в реализацию своей фармакологической активности факторы врожденного и адаптивного иммунитета, – это его влияние на систему ИФН. Помимо активации неспецифических факторов защиты с повышением продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа и рецепции ИФН-гамма,

Анаферон детский повышает функциональный резерв Th-клеток, участвующих в иммунном ответе. Препарат активирует ряд функционально сопряженных с ИФН-гамма цитокинов, вырабатываемых макрофагами (интерлейкин (ИЛ)-1), Th1 типа (ИЛ-2) и Th2 типа (ИЛ-4, ИЛ-10), модулируя баланс Th1/Th2, а также увеличивает продукцию лизоцима, активирует фагоцитоз и повышает цитотоксичность NK-клеток. Анаферон детский оказывает влияние и на гуморальный иммунитет, повышая концентрацию иммуноглобулинов (Ig) IgG, IgA, sIgA и снижая выработку IgE. Таким образом, иммуномодулирующий эффект Анаферона детского состоит в активации гуморального и клеточного звеньев иммунитета [11].

Еще одна особенность действия Анаферона детского – его «физиологичность». Он избирательно повышает способность клеток производить ИФН-гамма и ИФН-альфа/бета в ответ на инфекцию, обеспечивая их адекватную вирус-индуцированную продукцию, а при профилактическом приеме поддерживает высокую готовность организма к инфекции [10, 11]. Подобное физиологичное действие Анаферона детского не предполагает гиперстимуляции иммунного ответа, предотвращая формирование гипореактивности системы ИФН. Таким образом, Анаферон детский способствует выздоровлению без риска истощения иммунной системы, что особенно важно для иммунокомпрометированных пациентов.

Анаферон детский, согласно данным официальной инструкции по медицинскому применению препарата, показан к применению у детей начиная с 1-го месяца жизни для комплексной терапии и профилактики острых вирусных инфекций, включая ОКВИ, вызванные энтеро-, рота-, корона- и калицивирусами. Лечение следует начинать как можно раньше: при появлении первых признаков ОКИ рекомендуется 1 таблетка на 1 прием – в 1-й день лечения 8 таблеток (1 таблетка каждые 30 минут в течение первых 2 часов, затем по 1 таблетке 3 раза в день с равными интервалами), начиная со 2-го дня до выздоровления по 1 таблетке 3 раза в день. В эпидемический сезон с профилактической целью препарат принимают ежедневно 1 раз в день в течение 1–3 мес. При назначении детям в возрасте от 1 мес. до 3 лет таблетку рекомендуется растворять в 1 столовой ложке кипяченой воды комнатной температуры, в остальных случаях – держать во рту до полного растворения вне приема пищи [9]. При необходимости препарат можно сочетать с другими противовирусными и симптоматическими средствами.

Нами был проведен обзор литературы за последние 10 лет по результатам клинических исследований эффективности и безопасности применения Анаферона детского при ОКВИ у детей. Проанализировано 37 публикаций, 3 из них на английском языке [3, 4, 9–43]. По данной проблеме успешно защищено 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, иллюстрирующие высокую эффективность и безопасность Анаферона детского при ОКВИ [12–14].

Проведенный анализ показал, что Анаферон детский обладает доказанной лечебной и профилактической эффективностью при ОКВИ вне зависимости от этиоло-

гии и может быть использован в программах реабилитации после перенесенных заболеваний. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказана высокая безопасность применения Анаферона детского, позволяющая рекомендовать препарат начиная с 1-го месяца жизни [15].

Значительное количество исследований проведено с целью оценки терапевтической эффективности Анаферона детского при ОКВИ [12–14, 16–36]. Весомая их часть была «эталонной» по своему дизайну с позиций доказательной медицины – двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования [16–20, 24]. Так, в Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва) и Специализированной клинической детской инфекционной больнице г. Краснодара было проведено двухцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности Анаферона детского в терапии ОКВИ с участием 88 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет. Анаферон детский по лечебной схеме в течение 5 дней получали 46 пациентов. Этиологический диагноз был лабораторно верифицирован с помощью полимеразной цепной реакции – в подавляющем большинстве случаев обнаружен ротавирус (85%), а также норо-, аденовирус, сальмонеллы и сочетание рота- и норовируса. В ходе исследования продемонстрирована высокая клиническая и saniрующая эффективность Анаферона детского, проявляющаяся в значимом сокращении выраженности и продолжительности основных симптомов заболевания: интоксикации, лихорадки, диспепсии и катаральных симптомов. Так, уже на 2-е сут. от начала терапии доля пациентов с наличием рвоты в группе детей, получавших Анаферон детский, была значимо меньше, чем в группе сравнения (9 и 24% соответственно). На 4-й день стул нормализовался у 74% детей, принимавших Анаферон детский, против 48% в группе плацебо. Установлена и более быстрая элиминация вируса (на 5-е сут.) – 39 и 74% соответственно. Также отмечено снижение риска внутрибольничного инфицирования на фоне приема Анаферона детского. Отдельно авторами исследования подчеркивается хорошая переносимость препарата у детей начиная с 1-го месяца жизни [16]. Стоит заметить, что результаты данного клинического исследования также были представлены на 31-й ежегодной конференции Европейского общества детских инфекционных заболеваний в Милане (Италия, 2013 г.) [17].

Результаты еще одного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования по изучению эффективности и безопасности Анаферона детского при ОКВИ были представлены на 25-м Международном конгрессе педиатров (Афины, Греция, 2007 г.) [18]. В исследовании приняли участие 162 ребенка с ОКВИ (средний возраст составил  $3,7 \pm 0,3$  года). В качестве возбудителя у 42,6% пациентов лабораторно верифицирован коронавирус, у 37,3% – калицивирус, у 20,4% – ротавирус. Анаферон детский получал 91 ребенок, остальные – плацебо. В исследовании продемонстрировано, что применение Анаферона детского достоверно ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо сокращает

длительность основных симптомов ОКВИ – лихорадки в среднем на 1 день, диареи – на 1,5 дня и долю детей с рвотой – с 54,1 до 24,5% через 24 ч проводимой терапии.

Необходимо отметить, что клиническая эффективность и безопасность применения Анаферона детского при ротавирусной инфекции (РВИ) доказана многими исследователями [19–23].

***Именно благодаря влиянию на продукцию и рецепцию ИФН Анаферон детский оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций у детей, включая ОКВИ***

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 53 ребенка в возрасте от 2 до 3 лет с лабораторно верифицированной РВИ средней тяжести, было показано, что на фоне приема Анаферона детского по стандартной лечебной схеме в течение 5 дней уже на второй день терапии рвота прекратилась в 80% случаев, а на третий день приема препарата таких пациентов осталось 5%, что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалось от группы плацебо (60 и 25% пациентов соответственно) [19]. К концу первого дня лечения Анафероном детским водянистый характер стула сменился на кашицеобразный у 55% пациентов, а на второй день – уже у 88% детей (против 15 и 39% в группе плацебо соответственно,  $p < 0,05$ ). К четвертому дню лечения стул стал однократным в 75 и 50% случаев соответственно. Уже на вторые сутки приема Анаферона детского достоверно быстрее снижалась температура тела ( $p < 0,001$ ), а также быстрее купировались такие симптомы со стороны ЖКТ, как боли в животе, метеоризм, и катаральные явления (ринит, сухой кашель). На третий день терапии Анафероном детским наблюдалось клиническое выздоровление у 65% пациентов, а к 5-м суткам лечения все дети были клинически здоровы с прекращением вирусывыделения у 90% детей против 40% в группе плацебо. При этом все дети хорошо перенесли лечение, а нежелательных эффектов не было отмечено ни в одном случае. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности Анаферона детского при РВИ у детей раннего возраста, включая его санлирующее действие в отношении ротавируса, о чем свидетельствует достоверное сокращение сроков его элиминации из организма ребенка.

Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности применения Анаферона детского при РВИ, проведенное в НИИ детских инфекций (г. Санкт-Петербург) с участием 100 пациентов в возрасте от 1 года до 15 лет, показало, что назначение препарата по стандартной лечебной схеме в течение 5–7 дней (в зависимости от особенностей течения ОКВИ) значительно сократило продолжительность основных симптомов заболевания. Необходимо отметить,

что в данном исследовании фебрильная лихорадка отмечалась в 100%, интоксикационный синдром, нараставший с присоединением симптомов гастроэнтерита, – в 90%, эксикоз 1–2-й степени – в 86%, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (кашель, осиплость голоса, ринит) – в 18% случаев. Доля детей с лихорадкой в группе Анаферона детского сократилась до 26% против 56% в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). В целом продолжительность диареи, интоксикации, лихорадки при приеме Анаферона детского была меньше по сравнению с плацебо на 1,3 дня, болей в животе – на 1,2 дня, катаральных явлений – на 2,3 дня ( $p < 0,05$ ). Прием Анаферона детского позволил сократить среднюю продолжительность острого периода заболевания на 2,3 дня [20].

Ряд исследований по изучению эффективности и безопасности Анаферона детского при РВИ проведен у детей до года [21, 22]. Так, в Краевой межрайонной детской клинической больнице №1 г. Красноярска проведено открытое проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности Анаферона детского в лечении лабораторно подтвержденной РВИ у 82 детей в возрасте 0–12 мес. [21]. Было установлено, что 7-дневный курс Анаферона детского по стандартной лечебной схеме оказывает достоверное положительное влияние на течение заболевания, способствуя уменьшению выраженности и более быстрому купированию лихорадки, рвоты, диарейного синдрома и восстановлению функции ЖКТ без каких-либо нежелательных явлений в 100% случаев. Ни в одном случае не было зарегистрировано вирусывыделения при контрольном обследовании, и значительно реже развивались постинфекционные нарушения со стороны ЖКТ, тогда как в группе сравнения почти у 20% детей вирусывыделение сохранялось, а в 17,5% случаев отмечены признаки функциональных нарушений ЖКТ.

Аналогичные результаты получены в проспективном исследовании, проведенном в г. Екатеринбурге, с участием 48 детей в возрасте от 1 до 6 мес. с лабораторно верифицированной РВИ [22]. На фоне терапии Анафероном детским, помимо сокращения сроков продолжительности основных симптомов и санлирующего эффекта, почти в половине случаев отмечено снижение и более чем у трети детей нормализация исходно повышенного уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ). В то же время в группе сравнения при исходно сопоставимой доле детей с повышенным уровнем АСТ ее активность снижалась, но не достигала возрастной нормы у половины пациентов и существенно не менялась у второй половины.

В исследовании, выполненном в Ростовском государственном медицинском университете с участием 29 детей в возрасте 1–8 лет с лабораторно подтвержденной РВИ, на фоне приема Анаферона детского происходило достоверно большее снижение в крови циркулирующих иммунных комплексов в период реабилитации, внеэритроцитарного гемоглобина и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ( $p < 0,01$ ), причем последний параметр достигал значений у здоровых детей ( $p < 0,05$ ) [23].

Доказана эффективность Анаферона детского и при калицивирусной инфекции [20, 24–26]. Установлено, что

лечение калицивирусной инфекции Анафероном детским позволяет добиться существенного сокращения продолжительности основных симптомов заболевания и сроков вирусывыделения, что исследователи объясняют его иммуномодулирующим эффектом – активацией Th1-ответа с повышением соотношения ИФН-гамма/ИЛ-4 до 3,4 (против 0,5 в группе плацебо) [12]. По данным других исследователей, изменения в иммунологическом статусе также включают активацию синтеза ИФН-альфа и увеличение выработки IgA и IgM [20, 24].

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности Анаферона детского при калицивирусной инфекции проведено на базе НИИ детских инфекций (г. Санкт-Петербург). В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с лабораторно верифицированной калицивирусной инфекцией, 30 из них получали Анаферон детский по стандартной лечебной схеме 5–7 дней в зависимости от особенностей клинического течения заболевания. Основной жалобой пациентов была многократная рвота и диарея, почти у всех пациентов отмечались катаральные симптомы в виде гиперемии слизистой оболочки зева. В 88,3% случаев течение калицивирусной инфекции расценено как среднетяжелое, у остальных пациентов (преимущественно в возрасте до 5 лет) отмечалось тяжелое течение с развитием эксикоза 2-й степени. В ходе динамического наблюдения за пациентами проведено иммунологическое обследование. Установлено, что применение Анаферона детского приводило к уменьшению продолжительности клинических проявлений и сокращению сроков ОКВИ в целом на 2 дня ( $p < 0,05$ ). Быстрое прекращение рвоты с частотой и продолжительностью в 2 раза меньше, чем при приеме плацебо, способствовало более быстрому купированию такого симптома, как снижение аппетита, и меньшей длительности эксикоза. Почти в 1,5 раза меньше по сравнению с группой плацебо была длительность диареи. Диарея продолжительностью более 3 дней при приеме Анаферона детского встречалась в 3 раза реже, чем в группе плацебо. По окончании курса лечения вирусывыделение отмечено у 1 ребенка, а ферментативные нарушения в копрограмме зарегистрированы лишь у 8 пациентов, принимавших Анаферон детский, тогда как в группе плацебо таких пациентов было 50 и 100% соответственно [20, 25]. Продолжительность выделения норовируса при приеме Анаферона детского была почти в 2 раза меньше, чем в группе плацебо, составив в среднем 5,7 и 9,8 дней соответственно [24, 25]. При оценке иммунного статуса у детей, принимавших Анаферон детский, отмечены достоверная активация синтеза ИФН-альфа и -гамма, увеличение количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> лимфоцитов и исходно сниженной продукции IgA и IgM [20, 24, 25]. Причем уровень ИФН-гамма к периоду реконвалесценции соответствовал показателям здоровых лиц [24]. Авторами в ходе данного исследования также отмечена высокая безопасность Анаферона детского, а именно отсутствие нежелательных явлений, аллергических реакций и хорошая переносимость Анаферона детского.

Особенности действия Анаферона детского при калицивирусной инфекции изучались и в совместном исследовании НИИ детских инфекций и НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) с участием 54 детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет. Анаферон детский в течение 5 дней получали 17 пациентов, группу сравнения составили 37 детей, получавших только симптоматическую терапию. На фоне приема Анаферона детского отмечен быстрый регресс основных клинических симптомов – у 94,1% детей наблюдалось прекращение рвоты в течение первых суток терапии, достоверно более быстро разрешалась лихорадка и купировался диарейный синдром. Продолжительность заболевания сокращалась в среднем на 2 дня. Оценка иммунограммы продемонстрировала снижение числа CD95<sup>+</sup> лимфоцитов – клеток, несущих маркер негативной активации при одновременной нормализации уровней CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> клеток [26].

***Особенности действия Анаферона детского при калицивирусной инфекции изучались в совместном исследовании НИИ детских инфекций и НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) с участием 54 детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет***

Ряд клинических исследований посвящен оценке эффективности и безопасности Анаферона детского в терапии коронавирусной инфекции (КВИ) [13, 27, 28]. В НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) при анализе клинического течения лабораторно верифицированной КВИ у 500 детей получены положительные результаты применения Анаферона детского [27]. Стоит отметить, что среди пациентов доминировали дети первых двух лет жизни, установлено преобладание среднетяжелых форм течения инфекции, протекавших в основном в виде ринофаринготрахеита на фоне субфебрильной и фебрильной температуры тела с умеренно выраженными симптомами интоксикации. Причем у большинства детей наблюдались гастроэнтерические проявления (тошнота, рвота, жидкий стул, боль в животе).

Исследование, проведенное в НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) с использованием плацебо-контроля и участием 79 детей раннего возраста (преимущественно в возрасте до 2 лет) с лабораторно верифицированной КВИ, проявлявшейся гастроинтестинальным синдромом в виде учащенного срыгивания у детей раннего возраста, повторной рвотой и жидким стулом энтеритного характера, показало, что под действием Анаферона детского достоверно быстрее, по сравнению с плацебо, купировались клинические симптомы заболевания – лихорадка на 1,4 дня, симптомы интоксикации – в среднем на 2,2 дня, симптомы поражения ЖКТ – на 1,9 дня, катаральные проявления в носоглотке – на 2,7 дня ( $p < 0,05$ ). Соответственно, сокращался острый период заболевания в целом, составив в группе Анаферона детского 4,5 против 7,4 дня в группе плацебо. При приеме Анаферона детского иммунорегуляторный индекс сохранялся в пределах нормальных значе-

ний за счет повышения уровня CD4 клеток, а в группе плацебо выявлено его снижение за счет уменьшения CD3 и CD4 клеток. В группе детей, принимавших Анаферон детский, установлено достоверное повышение NK-клеток (CD16). При оценке иммунного статуса на 2–3-й день приема препарата также выявлено повышение исходно пониженной продукции индуцированных *in vitro* и сывороточных ИФН-альфа и ИФН-гамма с последующей их нормализацией и повышение уровня секреторного IgA ( $p < 0,05$ ). В группе плацебо подобных изменений не выявлено, данные показатели оставались на исходном уровне. На фоне проводимой терапии аллергические реакции и нежелательные эффекты отсутствовали [13, 28].

Интерес представляют клинические исследования безопасности и эффективности Анаферона детского при сочетанном поражении респираторного тракта и ЖКТ энтеровирусной этиологии. Было доказано, что прием препарата существенно уменьшает выраженность диареи и симптомов интоксикации [29]. Например, в исследовании с участием 168 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет с сочетанной симптоматикой, развившейся в первые 48 ч от начала болезни, включение в комплексную терапию Анаферона детского позволило добиться статистически значимого сокращения продолжительности всех симптомов заболевания [30].

Эффективность и безопасность Анаферона детского изучена не только при сочетанном поражении респираторного тракта и ЖКТ энтеровирусной этиологии, но и при других ОКВИ. Наиболее любопытными представляются результаты плацебо-контролируемого исследования, проведенного в детской инфекционной больнице №5 им. Н.Ф. Филатова (г. Санкт-Петербург) при участии НИИ гриппа [14, 31–33]. 100 детей в возрасте от 6 мес. до 10 лет с сочетанным поражением респираторного тракта и ЖКТ на фоне адено-, рота- и коронавирусной инфекции получали Анаферон детский в течение 7–14 дней в зависимости от клинической выраженности заболевания. 50 детей составили группу плацебо [14, 32]. Основным действием Анаферона детского является более быстрая ликвидация основных клинических проявлений – интоксикации в 2 раза, лихорадки, катарального и желудочно-кишечного синдрома в 1,5 раза [33]. При оценке влияния Анаферона детского на иммунный статус выявлены следующие изменения: повышение содержания Т-хелперов CD4, NK-клеток, IgA в носовом секрете и активности продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа. Повышение уровня IgA отмечено у 72,6% детей, принимавших Анаферон детский, в то время как в группе плацебо – только в 32,9% случаев [32], так же как и его нормальные значения – 64,4 и 23,1% соответственно [14]. Улучшение местной защиты приводило к сокращению периода выделения обнаруживаемых методом иммунофлюоресценции антигенов вируса в носовых ходах, и, соответственно, при этом снижалась частота развития внутрибольничных инфекций в группе детей, принимавших Анаферон детский [32]. Также на фоне приема Анаферона детского отмечено повышение уровней общего сывороточного ИФН-альфа на 2–3-й день забо-

левания в 1,4 раза и ИФН-гамма – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) [14]. На 2–3-е сут. в группе Анаферона детского отмечено достоверное увеличение содержания в крови CD4 и CD16 клеток по сравнению с группой плацебо, где их уровень понижался или не изменялся [31, 32].

Анаферон детский рекомендован к применению в терапии не только ОКВИ вирусной этиологии, но и при кишечном иерсиниозе, псевдотуберкулезе, стафилококковых поражениях ЖКТ, а также ОКВИ смешанной этиологии [34–35]. Оценка клинической эффективности Анаферона детского в комплексной терапии ОКВИ вирусно-бактериальной этиологии преимущественно средней степени (65%) у 127 детей г. Барнаула в возрасте от 6 мес. до 12 лет показала достоверное уменьшение частоты стула в среднем в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), продолжительности диареи – на 2,8 дня ( $p < 0,05$ ), периода пониженного аппетита – на 1,1 дня ( $p < 0,01$ ). Достоверные различия в кратности рвоты и стула, сроках нормализации характера стула и купирования симптомов интоксикации выявлены у детей старше 3 лет ( $p < 0,01$ ). Причем эффективность терапии Анафероном детским достоверно отличалась от группы сравнения при применении препарата с 1–2-х сут. от начала заболевания. Таким образом, установлено достоверное положительное влияние Анаферона детского на течение ОКВИ вирусно-бактериальной этиологии, заключающееся в первую очередь в более быстром купировании диарейного и интоксикационного синдромов [35].

Таким образом, включение Анаферона детского в терапию ОКВИ у детей способствует сокращению продолжительности и уменьшению выраженности основных клинических симптомов со стороны как ЖКТ, так и респираторного тракта, а также быстрой санации организма от возбудителя ОКВИ. Клиническая эффективность Анаферона детского обеспечивается его противовирусным и иммуномодулирующим действием в острый период заболевания и сочетается с высокой безопасностью применения.

В ходе клинических исследований доказана и профилактическая эффективность Анаферона детского в отношении возбудителей ОКВИ [36–39]. Так, например, профилактический прием Анаферона детского детьми в возрасте 1–4 лет в течение 3 месяцев привел к снижению уровня общей заболеваемости ОКВИ в 1,5 раза, количества дней по болезни – в 1,4 раза, количества осложнений и тяжелых случаев, потребовавших интенсивной инфузионной терапии, – с 7,7 до 5,3%, а также снижение частоты случаев ОКВИ с 31,9 до 11,5%. На фоне лечения Анафероном детским установлено уменьшение частоты нарушений биоценоза кишечника с 15,9 до 3,9%. Случаев гастроэнтерита рота-аденовирусной этиологии зарегистрировано не было, а уровень заболеваемости ОКВИ, обусловленными *Shigella* и условно-патогенной флорой, снизился в 9,2 раза [36].

На ежегодной конференции Европейского общества детских инфекционных заболеваний в 2013 г. были представлены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследо-

вания, посвященного оценке эффективности Анаферона детского в профилактике внутрибольничной контаминации при ОКВИ у детей [37]. В исследовании приняли участие 86 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет, поступивших в стационар с диагнозом «ОКВИ», 46 из них получили Анаферон детский в течение 5 дней. Методом полимеразной цепной реакции исходно было установлено наличие РВИ у 85% пациентов в группе Анаферона детского и у 83% пациентов в группе плацебо. Также в 7% случаев в группе плацебо исходно выявлена смешанная сальмонеллезно-ротавирусная инфекция. На фоне 5-дневного приема Анаферона детского установлено уменьшение доли пациентов с вирусывыделением до 39% против 74% пациентов с вирусывыделением в группе плацебо. В то же время в группе плацебо на 5-й день отмечено увеличение доли детей с микст-инфекцией до 17%. Таким образом, продемонстрирован saniрующий эффект Анаферона детского и его способность предупреждать внутригоспитальную кросс-контаминацию.

**На сегодняшний день с позиции доказательной медицины доказана терапевтическая эффективность Анаферона детского у детей начиная с 1-го месяца жизни в отношении рота-, энтеро-, калици- и коронавирусов как при моноинфекции, так и при ОКВИ смешанной этиологии**

Результаты исследований профилактической эффективности Анаферона детского позволили включить препарат в методические пособия и рекомендации для врачей по неспецифической профилактике ОКВИ [38, 39]. Так, например, Анаферон детский рекомендован с профилактической целью при энтеровирусной инфекции сроком не менее 1–1,5 мес. в эпидсезон, а для контактных – сроком до 7 дней в лечебной дозе, затем 1 месяц – в профилактической дозе [38]. Методические рекомендации по ОКВИ г. Новосибирска содержат указание по применению Анаферона детского для неспецифической профилактики РВИ в организованных коллективах [39].

Анаферон детский доказал свою эффективность и в реабилитации пациентов после перенесенной ОКВИ, включая затянувшееся вирусноносительство [40]. В пособии по вирусным диарейам у детей, подготовленном в Екатеринбурге, применение Анаферона детского рекомендовано в качестве реабилитационного вмешательства для предотвращения транзиторной иммунной недостаточности, развивающейся в результате перенесенной вирусной диареи [41]. Иллюстрацией высокой эффективности Анаферона детского при постдиарейных состояниях могут быть результаты проведенного в г. Ташкенте (Узбекистан) исследования с участием 78 детей в возрасте от 1,5 до 3,5 года. У всех детей наблюдалось постдиарейное состояние после перенесенной острой диареи за 3–6 мес. до включения в исследование. Анаферон детский в профилактической дозе полу-

чали 32 ребенка в течение 30 дней. Было установлено, что Анаферон детский способствует нормализации проявлений дисбиоза, улучшению параметров иммунного статуса. Так, Анаферон детский оказывал нормализующее действие на иммунорегуляторный индекс за счет положительного влияния на уровень CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток. На фоне приема только Анаферона детского без применения пре- и пробиотиков отмечено уменьшение степени выраженности дисбиоза с улучшением качественного и количественного состава микробиома: увеличением количества бифидобактерий, нормализацией уровня лактобактерий, снижением в большинстве случаев грибов рода *Candida* [42].

Накопленный опыт и обширная доказательная база результатов проведенных исследований по изучению эффективности и безопасности Анаферона детского при острых вирусных инфекциях у детей, включая ОКВИ, позволили опубликовать ряд обзорных статей, среди которых наиболее интересным представляется материал с позиций доказательной медицины, посвященный оценке лечебной эффективности Анаферона детского при ОКВИ и ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом [43]. В обзоре приведены результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые можно считать «золотым стандартом» с позиций доказательной медицины. В ходе данных исследований было показано, что включение Анаферона детского в схему лечения смешанных вирусных инфекций респираторного тракта и ЖКТ (КВИ) и острых вирусных гастроэнтеритов (РВИ и калицивирусная инфекция) у детей на 1–2-й день от начала заболевания достоверно сокращало длительность лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений, дисфункции ЖКТ и способствовало более быстрому выздоровлению и санации детей от возбудителя.

В заключение данного обзора следует сказать, что на сегодняшний день с позиции доказательной медицины доказана терапевтическая эффективность Анаферона детского у детей начиная с 1-го месяца жизни в отношении рота-, энтеро-, калици- и коронавирусов как при моноинфекции, так и при ОКВИ смешанной этиологии. Кроме того, продемонстрирована высокая профилактическая эффективность Анаферона детского в отношении ОКВИ, а также возможность эффективной реабилитации детей с постдиарейным синдромом. Анаферон детский, обладающий помимо этиотропного (противовирусного) действия иммуномодулирующими свойствами, позволяет эффективно решать клинические проблемы ОКВИ, ускоряя выздоровление пациентов и приводя к быстрому купированию основных симптомов заболевания, а также санации организма от возбудителя.

Большое количество клинических исследований различного уровня доказательности, свидетельствующих о высокой эффективности и безопасности Анаферона детского, и более 12 лет успешного назначения его врачами детям с вирусными инфекциями позволяют рекомендовать препарат к широкому применению у детей с ОКВИ.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013. Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatrics*, 2016. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
2. Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 3: 12-20.
3. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Голованова А.К., Амосова И.В., Гладченко Л.Н. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. *Интерферонотерапия. Биол. экспр. биол. и мед.*, 2009, 148(8), прил.: 31-34.
4. Горелов А.В. Интерферонотерапия при острых кишечных инфекциях у детей (Актуальные вопросы интерферонотерапии в случае инфекционной патологии у детей). *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 3: 49-50.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015: 206 с. [http://rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/22c/gd\\_2014\\_seb\\_dlya-sayta.pdf](http://rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf).
6. Кудрявцев В.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.Н., Груничева Т.П., Каира А.Н., Брико Н.И. Распространенность и основные проявления заболеваемости ротавирусной инфекцией в различных регионах мира. *Педиатрическая фармакология*, 2013, 4: 38-44.
7. Imanishi J. Expression of cytokines in bacterial and viral infections and their biochemical aspects. *J Biochem.*, 2000, 127(4): 525-30.
8. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю. и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*, 2015, 7(4): 10-22.
9. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: методические рекомендации. М., 2014: 36 с.
10. Кондюрина Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации. *Практика педиатра*, 2015, февраль: 56-63.
11. Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). *Журнал инфектологии*, 2015, 7(4): 23-31.
12. Раздьяконова И.В. Клинико-иммунологическая характеристика калицивирусной инфекции у детей и тактика терапии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2009: 20 с.
13. Мурадян А.Я. Роль коронавирусной инфекции в острой патологии респираторного тракта. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2005: 20 с.
14. Дондурей Е.А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2007: 24с.
15. Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы). *Поликлиника*, 2014, 6: 1-5.
16. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х. Клинико-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций. *Инфекционные болезни*, 2012, 10(3): 56-62.
17. Gorelov A, Ploskireva A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of acute gastroenteritis in children. Mater. of 31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases. Milan, Italy: May 28-June 1, 2013.
18. Dugina Y, Tarasov S, Elfimova U, Martyushev-Poklad A, Epstein O, Sergeeva S. Clinical efficacy of anaferon, a novel oral antibody therapeutic, in pediatric acute viral gastroenteritis. Mater. of 25th International Congress of Pediatrics «For the health and well-being of our children». Athens, Greece: August 25-30, 2007: 0526.
19. Тхакушинова Н.Х., Соболева Н.Г. Современные возможности эффективного лечения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования лечебной эффективности анаферона детского). *Педиатрия*, 2012, 91(1): 63-67.
20. Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Раздьяконова И.В., Железникова Г.Ф., Бехтерева М.К. Место противовирусной терапии в лечении острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*, 2008, 7(4): 51-55.
21. Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Кузнецова Н.Ф. и др. Ротавирусная инфекция: клинико-эпидемиологические особенности, опыт применения препарата Анаферон детский в комплексной терапии детей первого года жизни. *Практическая медицина*, 2015, 7(92): 138-144.
22. Калугина Т.В., Аверьянов О.Ю., Малявина Т.Е. Оценка клинической и санационной эффективности препарата «Анаферон детский» при назначении его в комплексной терапии у детей первого полугодия жизни с ротавирусным гастроэнтеритом. *Полклиника*, 2012, 6: 1-2.
23. Симованян Э.В., Колодяжная Н.М. Эффективность применения «Анаферона детского» при лечении ротавирусной инфекции у детей. Матер. 4-го Конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». М., 2005: 166.
24. Тихомирова О.В., Раздьяконова И.В., Бехтерева М.К., Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е., Сироткин А.К. Клинико-иммунологическая эффективность препарата анаферон детский при калицивирусной инфекции у детей. *Биол. экспр. биол. и мед.*, 2009, 148(8): 35-38.
25. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Железникова Г.Ф., Раздьяконова И.В., Монахова Н.Е. Калицивирусная инфекция у детей: учебное пособие. СПб., 2008: 46 с.
26. Тихомирова О.В., Раздьяконова И.В., Сироткин А.К. Калицивирусная инфекция у детей: особенности клиники и терапии. Матер. 4-го Конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». М., 2005: 177-178.
27. Мурадян А.Я., Осидак Л.В., Румель Н.Б. и др. Коронавирусная инфекция у детей. Матер. 3-го конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». М., 2004: 159.
28. Осидак Л.В., Мурадян А.Я., Румель Н.Б., Дриневский В.П. Коронавирусная инфекция (этиология, эпидемиология, клинико-лабораторная характеристика, противовирусная терапия): методические рекомендации. СПб., 2007: 64 с.
29. Учайкин В.Ф. Энтеровирусные инфекции. Информационное письмо №7: информационное письмо. М., 2008: 12 с.
30. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Задонская А.В., Писарева М.М., Гладченко Л.Н. Энтеровирусная инфекция как причина острого сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов. Матер. XVI Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». М., 2009: 432-433.
31. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей. *Детские инфекции*, 2006, 5(1): 55-60.
32. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Голованова А.К., Амосова И.В., Гладченко Л.Н. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. *Интерферонотерапия. Биол. экспр. биол. и мед.*, 2009, 148(8), прил.: 31-34.
33. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Голованова А.К., Сироткин А.К. Современный взгляд на желудочно-кишечный синдром при ОРВИ у детей. Применение «Анаферона детского». Матер. 4-го Конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». М., 2005: 66.
34. Титова Л.В., Самодова О.В., Сафронова М.А., Буланова И.А. Острые кишечные инфекции у детей: учебное пособие. Архангельск, 2008: 86 с.
35. Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е., Манченко С.М., Сидорова О.С. Применение анаферона детского в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей. *Инфекционные болезни*, 2008, 6(1): 65-68.
36. Кудин М.В., Федоров Ю.Н., Свистунова Е.В., Ермолаева Е.И. Профилактическая эффективность анаферона детского в снижении острой кишечной и острой респираторной заболеваемости у детей специализированного дома ребенка. Матер. 3-го конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». М., 2004: 129.
37. Gorelov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention of the nosocomial gastrointestinal infections in children. Mater. of 31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases. Milan, Italy: May 28-June 1, 2013.
38. Поздеева О.С., Галимуллина Н.Н. Рекомендации по неспецифической профилактике энтеровирусной инфекции: информационное письмо. Ижевск, 2009: 2 с.
39. Степанов В.В., Михеев В.Н. Клиника, эпидемиология, противозидемические мероприятия в очагах острых кишечных инфекций вирусной этиологии: методические рекомендации. Новосибирск, 2008: 9 с.
40. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: методические рекомендации. М., 2014: 36 с.
41. Чашина С.Е., Сабитов А.У., Калугина Т.В. Вирусные диареи у детей. Пособие. Екатеринбург, 2011: 44 с.
42. Ибадова Г.А., Атабекова Ш.Р., Рихситуллаева Ш.А., Ахмедова Х.Ю. Некоторые патогенетические аспекты постдиарейных состояний у детей и оптимизация терапии. *Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент*, 2011, 1-2: 62-166.
43. Николаева И.В. Опыт применения Анаферона детского в лечении ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом и вирусных диарей у детей. Обзор литературы. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*, 2013, 1: 8-12.

# ТРИМЕБУТИН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

## И ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Синдром раздраженного кишечника рассматривается в качестве эталона для понимания патогенетической сути функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР). В основе развития ФГИР лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Актуальной проблемой является оптимизация лекарственной терапии, подразумевающая в лечебной тактике ФГИР приоритет применения препаратов, обладающих многоцелевым эффектом, влияющим одновременно на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие при наличии коморбидной патологии. В представленном обзоре рассмотрены возможности тримебутина для лечения ФГИР.

**Ключевые слова:** функциональные гастроинтестинальные расстройства, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, лечение, тримебутин, Необутин®.

D.I. TRUKHAN, MD, PhD, I.A. GRISHECHKINA

TRIMEBUTIN IN THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND OTHER FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

Irritable bowel syndrome is seen as a «reference» for understanding pathogenetic essence of functional gastrointestinal disorders. At the basis of functional gastrointestinal disorders are combined morphological and physiological abnormalities associated with visceral hypersensitivity, impaired gastrointestinal motility, the protective mucosal barrier, immune function and composition of the intestinal microbiota, as well as disorders of the central nervous system. An important problem is the optimization of drug therapy in the treatment strategy implying functional gastrointestinal disorders priority to the use of drugs that have a multipurpose effect, simultaneously affecting several pathogenetic links of these diseases, or have a beneficial effect in the presence of comorbid pathology. This review considered trimebutine possibilities for the treatment of functional gastrointestinal disorders.

**Keywords:** functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, treatment, trimebutine, Neobutin®.

**В** настоящее время функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Изучением патофизиологии ФГИР, разработкой, совершенствованием и внедрением их классификации, диагностических критериев и практических алгоритмов ведения пациентов занимается международная группа экспертов, результатом деятельности которой являются международные рекомендации, известные как «Римские критерии». Последняя редакция документа «Римские критерии IV» (2016) определяет ФГИР как «расстройства взаимодействия («ЖКТ – ЦНС» – «кишка – головной мозг») (disorders of gut-brain interaction) [1]. Классификация основных ФГИР (группы А, В, С) приведена в *таблице*.

В качестве эталона для понимания патогенетической сути ФГИР рассматривается синдром раздраженного

кишечника, являющийся наиболее распространенной и изученной патологией.

Последняя редакция «Римских критериев IV» уточняет диагностические критерии и временной критерий СРК, под которым в настоящее время понимается наличие рецидивирующей абдоминальной боли в среднем как минимум 1 раз в неделю за предшествующие 3 месяца, ассоциированной с 2 и более симптомами/факторами: 1) дефекацией; 2) изменением частоты стула; 3) изменением формы стула. При этом симптомы СРК анамнестически должны отмечаться в течение последних 6 месяцев и более при отсутствии явных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования [1, 2].

Из последней редакции определения СРК исключен термин «дискомфорт» на основании того, что не во всех мировых языках имеется данное слово, и часто неопределенная трактовка пациентами понятия «дискомфорт» приводит к ошибочному диагнозу. Фраза «облегчение после дефекации» модифицирована и заменена на «связанную с дефекацией» в связи с тем, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, а ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации [2].

В «Римских критериях IV» официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome), т. е. возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание СРК и ФД [1].

Практикующему врачу с учетом многообразия клинической картины функциональных нарушений приходится часто корректировать лечение в связи с меняющейся клинической картиной, в том числе при сочетанных функциональных нарушениях, например СРК + ФД, СРК + билиарная дисфункция, ФД + билиарная дисфункция, а также при смене клинического варианта СРК. Все это требует пересмотра подхода к терапии и заставляет врача постоянно изменять тактику лечения.

Соответственно, актуальным является оптимизация лекарственной терапии, подразумевающая в лечебной тактике ФГИР приоритет применения препаратов, обладающих мультитаргетным эффектом, влияющим одновременно на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие при наличии коморбидной патологии.

К патогенетическим факторам ФГИР, которые можно считать доказанными в настоящее время, относятся нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность [3, 4].

Одним из широко применяемых и хорошо изученных регуляторов моторики является тримебутин – универсальный регулятор моторики ЖКТ, который является полным агонистом всех трех типов периферических опиоидных рецепторов. Тримебутин – 2-(диметиламино)-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты – синтезирован Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. По фармакологическому указателю тримебутин относится к группам «Спазмолитики миотропные» и «Стимуляторы моторики ЖКТ, в том числе рвотные средства». По АТХ – к группе «Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника» и имеет код А03АА05.

Механизм действия тримебутина заключается в стимуляции периферических опиоидных (энкефалиновых) рецепторов ( $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -) на протяжении всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Связывание с  $\kappa$ -рецепторами приводит к снижению мышечной активности, а связывание с  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторами вызывает ее стимуляцию. При этом препарат не оказывает влияние на другие рецепторы. Тримебутин оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки через рецепторы на миоцитах и в ганглиях энтеральной нервной системы, имитируя действие энкефалинов [5, 6]. Описано воздействие тримебутина на  $Na^+$ -каналы, обуславливающие анестезирующее действие препарата и прямой спазмолитический эффект [7]. Тримебутин воздействует на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификацией оценки боли, снижением чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Более того, тримебутин обладает местным обезболивающим действием, которое в 17 раз превышает действие лидокаина [8]. Отмечено и влияние тримебутина на потенциал-зависимые  $Ca^{++}$ -каналы: L-тип  $Ca^{++}$ -каналов/ $Ca^{++}$ -каналы, что объясняет его физиологичность – тримебутин поддерживает гомеостаз мышечной клетки в ЖКТ за счет того, что ограничивает выход  $K^+$  из клетки [9].

Тримебутин стимулирует эвакуаторную функцию желудка, нормализует моторику кишечника, способствует купированию ощущения вздутия и дискомфорта, благоприятно действует как при гиперкинетических, так и при гипокINETических формах нарушений моторной деятельности ЖКТ [10, 11]. Действие тримебутина на висцеральные сенсорные афферентные нервы дополняет его благоприятный эффект при лечении функциональных заболеваний ЖКТ. Кроме того, тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, активируя энтеральную нервную систему, способствуя высвобождению желудочно-

**Таблица. Классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств (группы А, В, С) «Римские критерии IV» [1]**

А. Эзофагеальные расстройства	А1. Функциональная загрудинная боль	
	А2. Функциональная изжога	
	А3. Рефлюксная гиперчувствительность	
	А4. Ком в горле	
	А5. Функциональная дисфагия	
В. Гастродуоденальные расстройства	В1. Функциональная диспепсия (ФД)	В1а. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС)
		В1б. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)
	В2. Расстройства отрыгивания	В2а. Чрезмерная супрагастральная отрыжка
		В2б. Чрезмерная желудочная отрыжка
	В3. Тошнотные и рвотные расстройства	В3а. Синдром хронической тошноты и рвоты
		В3б. Циклический рвотный синдром
		В3с. Синдром чрезмерной каннабиоидной рвоты
В4. Руминационный синдром		
С. Кишечные расстройства	С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)	СРК с преобладанием запора
		СРК с преобладанием диареи
		СРК смешанного типа
		Неклассифицируемый СРК
	С2. Функциональный запор	
	С3. Функциональная диарея	
	С4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение	
С5. Неспецифический функциональный кишечный синдром		
С6. Опиод-индуцированный запор		

кишечных гормонов – мотилина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), гастрин и глюкагона, обладающих прокинетическим потенциалом [5, 11, 12].

Таким образом, тримебутин является селективным желудочно-кишечным спазмолитиком с выраженной анастезирующей и прокинетической активностью. На протяжении многих лет тримебутин применяется в различных странах мира для лечения функциональных нарушений ЖКТ у взрослых и детей.

После приема внутрь тримебутин быстро всасывается из ЖКТ.  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 1–2 ч. Тримебутин биотрансформируется в печени и выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов (примерно 70% в течение первых 24 ч).  $T_{1/2}$  – около 12 ч.

В нашем пилотном исследовании приняли участие 24 пациента с СРК (19 женщин и 5 мужчин, средний возраст  $35,3 \pm 2,4$  года) с абдоминальной болью умеренной интенсивности 4–7 баллов (в среднем  $5,1 \pm 1,1$  балла) по визуальной аналоговой шкале боли (оценка 0 – отсутствие боли, 10 – максимальная, нестерпимая боль) и не принимавших ранее для купирования абдоминальной боли тримебутин.

На первом этапе исследования мы оценивали время наступления эффекта от приема пациентами 1 таблетки тримебутина (препарат Необутин®) в дозе 200 мг. Перед приемом препарата Необутин® пациенты оценивали боль по 10-балльной шкале боли. Через 20 мин после приема препарата все пациенты отметили исчезновение (21 пациент, 87,5%) или существенное уменьшение боли (3 пациента – 12,5%, из которых 2 пациента первоначально оценивали боль на 6 баллов, через 20 мин на 1 балл, а 1 пациент, который первоначально оценивал боль на 7 баллов, через 20 мин оценил ее в 2 балла). Спустя еще 10 мин эти 3 пациента отметили полное исчезновение абдоминальной боли. Таким образом, прием тримебутина позволяет быстро купировать боль спустя 20 мин после его приема.

Эффективность тримебутина при лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) продемонстрирована в ряде метаанализов [13–16] и обзоров [11, 17]. Тримебутин благоприятно действует как при гипокинетических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника. Тримебутин назначают по 100–200 мг 3 раза в сутки перед едой (на курс 3–4 недели). У больных с СРК с преобладанием кишечной гипотонии исключительно эффективен тримебутин по 300 мг/сут, через 7 дней дозу увеличивают до 600 мг/сут [11]. Модулирующий эффект тримебутина на моторику кишечника у больных СРК продемонстрирован в российском исследовании [12], в котором через 4 недели терапии препаратом тримебутин в суточной дозе 600 мг у пациентов с СРК с запорами частота стула увеличилась у 94% больных, а у пациентов с СРК с диареей уменьшилась у 75% больных. В рандомизированном исследовании, проведенном в Китае, включавшем пациентов с функциональной диспепсией и СРК с диареей, показана высокая эффективность тримебутина в коррекции диареи [18].

При проведении клинических исследований разные авторы относили тримебутин к различным фармакологическим группам в зависимости от механизма влияния на ЖКТ.

При изучении действия тримебутина на гиперкинетические расстройства моторики и выраженность абдоминальной боли исследователи относили препарат к группе спазмолитиков [14], а при изучении его влияния при гипокинетических расстройствах ЖКТ препарат расценивался как прокинетик [19]. Ретроспективное наблюдение в течение 4 лет за пациентами с СРК свидетельствует о наибольшей эффективности в лечении СРК тримебутина в комбинации с анксиолитиками и пробиотиками [20]. Эффективность тримебутина в лечении пациентов с хроническим запором – увеличение толстокишечного транзита и частоты стула – отмечена и в ряде других исследований [21–23].

В сравнительных исследованиях отмечена схожая клиническая эффективность тримебутина и других спазмолитиков: пинаверия бромида [24], мебеверина [25, 26] и феноверина [27] в лечении пациентов с СРК.

Тримебутин представляет собой препарат выбора при сочетанной патологии ФД и СРК как наиболее частой ассоциации нарушений моторики (желудок, двенадцатиперстная кишка, кишечник). Эффект тримебутина связан с восстановлением разных форм расстройств моторики желудочно-кишечного тракта (как верхних отделов – желудок, двенадцатиперстная кишка, так и толстого кишечника) [28–31]. Ускорение опорожнения желудка в сочетании со снижением висцеральной гиперчувствительности позволяет тримебутину эффективно воздействовать и на симптомы ГЭРБ, что было продемонстрировано в греческом исследовании при лечении тримебутином пациентов с СРК и сопутствующей ГЭРБ [32]. В исследовании прокинетических эффектов тримебутина было показано ускорение эвакуации жидкости из желудка на 19% и модулирующее действие тримебутина на электрическую активность ЖКТ [33].

В одном из первых исследований применения тримебутина при патологии билиарного тракта была отмечена его эффективность регуляции моторики и тонуса сфинктера Одди после холецистэктомии [34]. Дальнейшее исследование применения тримебутина в терапии пациентов с функциональными расстройствами билиарной системы подтвердило, что тримебутин эффективно купирует симптомы функциональных и диспепсических расстройств у большинства пациентов с дисфункциями желчного пузыря и сфинктера Одди [5, 35]. Четырехнедельный курс терапии тримебутином 200 мг 3 раза в день приводит к нормализации сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа. Тримебутин оказывает спазмолитическое действие на сфинктер Одди у больных желчно-каменной болезнью, перенесших холецистэктомию, что подтверждается существенным уменьшением диаметра холедоха к завершению курсовой терапии у большинства пациентов. При этом тримебутин хорошо переносится больными, не оказывает побочных эффектов и не влияет на показатели клинического и биохимического анализа крови, что подтверждает его безопасность [5]. Исследование на здоровых пациентах показало отсутствие влияния на ЧСС и показатели автономной нервной системы [36].

Еще одним свидетельством безопасности тримебутина является и опыт его применения в педиатрической прак-

тике. Тримебутин в форме суспензии разрешен к применению с младенческого возраста, а в таблетированной форме – с 3-летнего возраста.

Согласно многочисленным обзорам [37, 38], применение тримебутина у детей с СРК высокоэффективно (имеет уровень доказательности В) и безопасно. В исследовании С. Dupont и соавт. [39] был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. В турецком исследовании [40] у 345 детей (4–18 лет) с СРК терапия тримебутином была эффективна у 94,9% группы тримебутина по сравнению с 20,5% группы сравнения, в которой использовались немедикаментозные методы ( $p < 0,0001$ ).

В российском сравнительном исследовании оценки эффективности терапии пробиотиками или препаратами, координирующими моторику кишечника, у детей с СРК наиболее выраженный эффект от купирования симптомов СРК был достигнут в группе комбинированной терапии (тримебутин + пробиотик) [41]. В другом российском исследовании у детей с СРК с запорами и нарушениями кишечного микробиоценоза применение тримебутина и пребиотика инулина с масляной кислотой эффективно способствовало улучшению состояния пациентов, нормализации состава кишечной микрофлоры и спектра короткоцепочечных жирных кислот [42].

Эффективность и безопасность тримебутина в педиатрической практике при лечении СРК и других функциональных нарушений ЖКТ отмечена и в других отечественных исследованиях [43–46]. Применение тримебутина у детей с атопическим дерматитом в составе комплексной терапии функциональных нарушений моторики органов пищеварения повышает общую эффективность лечения атопического дерматита [47]. Обосновано применение тримебутина для лечения пациентов детского и подросткового возраста с ГЭРБ [48], функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди [49], хроническим панкреатитом [50].

С 2001 г. на российском фармацевтическом рынке отсутствует оригинальный препарат тримебутина (Debridat®), и единственным препаратом тримебутина долгое время был российский генерический препарат Тримедат.

В мае 2016 г. фармацевтическое предприятие «Оболенское» (OBL Pharm) представило новый препарат тримебутина Необутин®. Необутин® – безрецептурный препарат, который, как видно из представленного выше обзора, может решать сразу несколько проблем пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта: устранять боли и спазмы, нормализовать моторику ЖКТ.

Необутин® незаменим при функциональных нарушениях ЖКТ, сопровождающихся болями и коликами в брюшной полости, спазмами кишечника, метеоризмом, диареей и/или запором, а также моторными расстройствами. Лекарственный препарат может применяться при ГЭРБ, помогает устранять диспепсические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях, патологии билиарного тракта, назначается в случаях послеоперационной паралитической кишечной непроходимости, а также

# Необутин®

Тримебутин



## УСТРАНЕНИЕ БОЛИ УСТРАНЕНИЕ СПАЗМА НОРМАЛИЗАЦИЯ МОТОРИКИ

- Синдром раздраженного кишечника
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость

Рез. удостоверение ЛП-003098 от 20.07.2015  
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ



во время подготовки к рентгенологическому и эндоскопическому исследованиям ЖКТ.

Необутин® выпускается в таблетированной форме с дозировкой 100 и 200 мг. Препарат принимается внутрь до приема пищи. Взрослым и детям старше 12 лет средство назначается по 100–200 мг 3 раза в сутки. Эффект от препарата наступает сразу же, однако курс лечения во всех случаях составляет четыре недели. Для предотвращения рецидива Необутин® необходимо использовать до 12 недель.

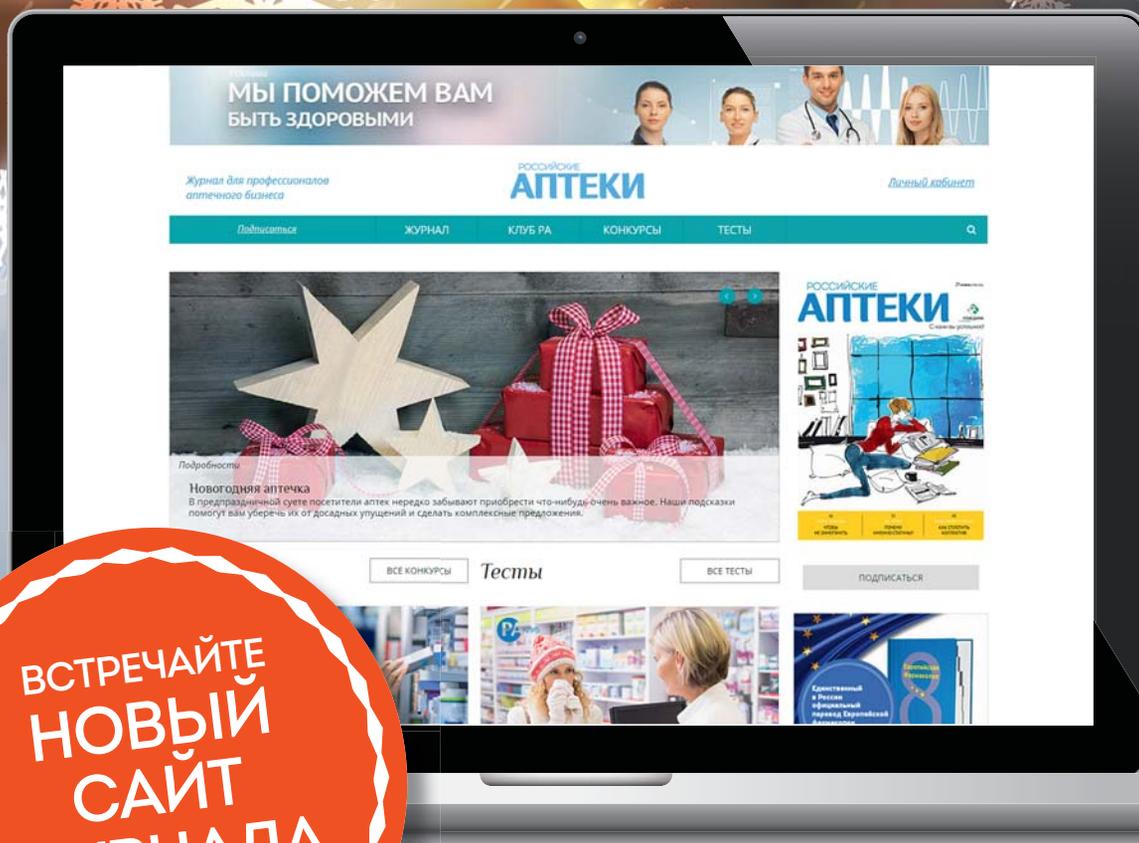
В педиатрической практике удобнее пользоваться таблетками Необутин® 100 мг: рекомендуемая доза для детей от 5 до 12 лет – 50 мг 3 раза в сутки, детям с 3 до 5 лет назначается по 25 мг 3 раза в сутки.

Появление на российском фармацевтическом рынке препарата Необутин® повышает доступность эффективной и безопасной терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у взрослых пациентов и в педиатрической практике.



## ЛИТЕРАТУРА

- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1262–79.
- Brian E. Lacy, Fermin Mearin, Lin Chang et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1393–407.
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. 168 с.
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей. *Consilium Medicum*, 2008, 08: 52–7.
- Булгаков С.А., Белоусова Е.Л. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека*, 2011, 2: 26–31.
- Roman FJ, Lanet S, Hamon J et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-mono-desmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999 Jun, 289(3): 1391–7.
- Тримебутин. Электронный ресурс. URL: [http://www.gastroscan.ru/handbook/144/4621?phrase\\_id=63828](http://www.gastroscan.ru/handbook/144/4621?phrase_id=63828).
- Lee HT, Kim BJ. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*, 2011 Jun, 34(6): 861–4.
- Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2011, 1: 19–25.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008, 5: 12–6.
- Мишушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. и др. Тримебутин при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium medicum*, 2011, 8: 46–51.
- Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994 Oct, 8(5): 499–510.
- Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001 Mar, 15(3): 355–61.
- Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 Aug 10, (8): CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
- Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*, 2012 Apr-Jun, 77(2): 82–90.
- Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*, 1997 Sep-Oct, 25(5): 225–46.
- Zhong YO, Zhy J, Guo JN et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine malate in treating functional dyspeptic colixisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrom. *Zhong-hue Nei Ke Za Zhi*, 2007 Nov, 46(11): 899–902.
- Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007 Mar, 22(3): 304–10.
- Rusu F, Dumitraşcu DL. Four years Follow-up of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Rom J Intern Med*, 2015 Jan-Mar, 53(1): 63–72.
- Moshal MG, Herron M-A. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res*, 1979, 7(3): 231–4.
- Schang JC, Devroede G, Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*, 1993 Apr, 36(4): 330–6.
- Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения. *Фарматека*, 2010, 15: 18–23.
- Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines [Internet]. Source. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015 Nov.
- Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin*, 1980, 6(6): 437–43.
- Rahman MZ, Ahmed DS, Mahmuduzzaman M et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J*, 2014 Jan, 23(1): 105–13.
- Kang SH, Jeon YT, Koo JS et al. Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study. *Korean J Gastroenterol*, 2013 Nov, 62(5): 278–87.
- Мишушкин О.Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта. Их диагностика и лечебные подходы. *Медицинский совет*, 2015, 13: 20–5.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний кишечника. Изд-во Чуваш. ун-та. 2013. 154 с.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2013. 144 с.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с.
- Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C et al. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*, 2002 Jan-Feb, 49(43): 193–7.
- Gottrand F. Prokinetics in childhood. *Arch Pediatr*, 2010 Jun, 17(6): 737–8.
- Barthet M, Bouvier M, Pecout C et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998 Jul, 12(7): 647–52.
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебу-
- тин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*, 2014, 2: 56.
- Distritti E, Mencarelli A, Renga B et al. A nitro-arginine derivative of trimebutine (NO2-Arg-Trim) attenuates pain induced by colorectal distension in conscious rats. *Pharmacol Res*, 2009 May, 59(5): 319–29.
- Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: A review of randomised controlled trials. *Gut*, 2001 Feb, 48(2): 272–82.
- Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 Jan 23, (1): CD003017.
- Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия. Современные представления о проблеме и возможности терапии. *Медицинский совет*, 2013, 10: 94–9.
- Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013 Jan, 19(1): 90–3.
- Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника при ЦРК у детей. *Фарматека*, 2014, 2: 33–7.
- Бельмер С.В., Аюкян А.Н., Ардатская М.Д. и др. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором. *Вопросы детской диетологии*, 2014, 5: 19–27.
- Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А., Карпина Л.М. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2011, 2: 10–4.
- Корниенко Е.А., Типикина М.Ю., Кубалова С.С. и др. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 5: 8–14.
- Типикина М.Ю., Корниенко Е.А. Патогенетически обоснованная стратегия терапии синдрома раздраженного кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2014, 1: 22–7.
- Щербак В.А., Щербак Н.М. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей. *Забайкальский медицинский вестник*, 2014, 1: 123–31.
- Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Коррекция функциональных нарушений моторики органов пищеварения при atopическом дерматите у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2015, 4: 5–10.
- Аюкян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф. и др. Гастрозофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. *Доктор.ру*, 2014, 11: 45–9.
- Шадрин О.Г., Платонова Е.М., Гарынычева Т.А. Новые возможности лечения сочетанных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. *Здоровье ребенка*, 2012, 5: 21–5.
- Лембрик И.С. Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2014, 4: 120–3.



ВСТРЕЧАЙТЕ  
НОВЫЙ  
САЙТ  
ЖУРНАЛА



# «Российские аптеки» online

- актуальные новости фармации
- интересные посты о самых обсуждаемых темах на аптечном рынке
- наука и фармакология
- жизнь журнала «Российские аптеки»
- инфографика
- заметки в помощь первостольнику
- фитнес, хобби и многое другое



Наша группа в «Фейсбуке»  
[facebook.com/rosapteki](https://facebook.com/rosapteki)



Наша группа в «ВКонтакте»  
[vk.com/club76663902](https://vk.com/club76663902)

Реклама

Присоединяйтесь.  
С нами интересно!

# КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕБАМИПИДА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта приобрели широкое распространение в последние десятилетия. Их спектр включает поражение пищевода, синдром диспепсии, гастропатии и энтеропатии. Диагностика энтеропатии затруднена и стала возможной после введения в практику капсульной эндоскопии. ИПП используют для лечения гастропатии, но они неэффективны для лечения энтеропатии. Ключевую роль в развитии НПВП-поражений желудочно-кишечного тракта играют цитопротективные простагландины. Синтетические аналоги простагландинов типа мизопростола обладают цитопротективным действием, однако дают значительное количество нежелательных явлений. Новый для России гастроэнтеропротектор ребамипид стимулирует выработку эндогенных простагландинов. Данное лекарственное средство доказало свою эффективность в ходе клинических исследований, выполненных по стандартам медицины, основанной на доказательствах.

*Ключевые слова:* НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, простагландины, ребамипид.

V.I. SIMANENKOV, MD, Prof., E.A. LUTAENKO, PhD in medicine, A.A. NIKOGOSYAN

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE USE OF REBAMIPIDE IN DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT  
LITERATURE REVIEW

NSAID-induced lesions of the gastrointestinal tract gained wide spread in the recent decade. Their range includes lesion of the esophagus, syndrome of dyspepsia, gastropathy and enteropathy. Diagnosis establishment of enteropathy is complicated and became possible after introduction of the capsule endoscopy. PPI are used for treatment of gastropathy, but they are not effective for treating enteropathy. Cytoprotective prostaglandins play the key role in the development of NSAID lesions of the gastrointestinal tract. Synthetic analogues of prostaglandins of misoprostol type possess cytoprotective action, but cause a significant number of adverse events. Rebamipide, a new gastroprotective agent in Russia stimulates production of endogenous prostaglandins. This drug proved its efficacy during the clinical trials performed according to the standards of the evidence-based medicine.

*Keywords:* NSAID-gastropathy, NSAID-enteropathy, prostaglandins, rebamipide.

**В**ысокая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при болевом синдроме, воспалении и лихорадке, возможность приобретения лекарства без рецепта объясняют их «популярность» среди разных групп населения. В США ежегодно продают около 30 млрд таблеток НПВП, в развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста, среди которых около 30% вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных явлений со стороны как желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы. Огромный объем потребления НПВП выливается в серьезные клинические и экономические проблемы. В США в 1997 г. НПВП стали причиной 107 тыс. госпитализаций и 16 500 смертей. Стоимость лечения НПВП-гастропатии и ее осложнений превышает в США 4 млрд долл. в год. В Российской Федерации за период 2007 г. было продано 105 845 050 упаковок различных НПВП и 11 513 944 упаковки «кардиологического» аспирина [21, 22].

История применения НПВП уже прошла вековой рубеж, а механизм их действия был расшифрован сравнительно недавно: в 1971 г. J. Vane, J. Smith и A. Willis объяснили его ингибированием синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов (ПГ). В последние годы были открыты два основных изофермента ЦОГ: ЦОГ-1, обеспечивающий синтез ПГ, регулирующих физиологическую активность клеток, и ЦОГ-2, принимающий участие в синтезе ПГ, вовлеченных в процессы воспаления и клеточной пролиферации. ЦОГ-1 – структурный фермент, постоянно присутствующий в большинстве клеток (за исключением эритроцитов) и регулирующий продукцию ПГ, которые участвуют в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. В 1994 г. J. Vane сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, тогда как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: поражения

ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов – с подавлением активности ЦОГ-1 [23, 24].

По механизму действия НПВП можно разделить все существующие НПВП на четыре группы в зависимости от их специфичности к ЦОГ и преимущественного места действия.

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Две последние группы НПВП были разработаны в связи с предположением о том, что противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты связаны с подавлением активности ЦОГ-1. Это стало основой синтеза новых НПВП-селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулида, мелоксикама), а затем и еще более селективных, специфических ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов).

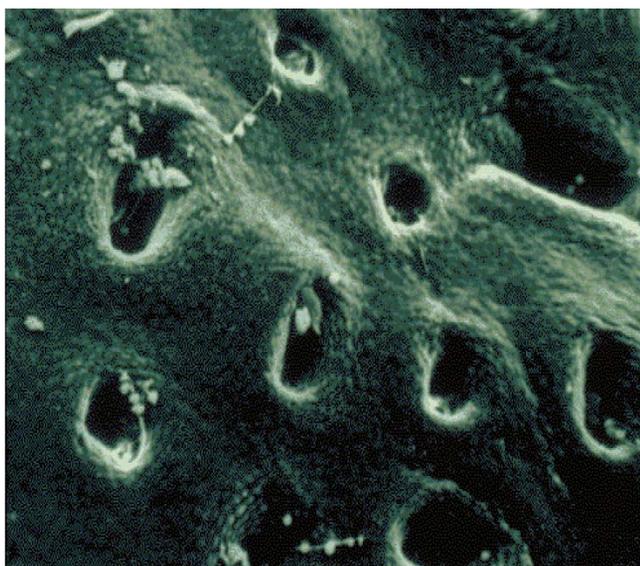
Стремление достичь селективности относительно ЦОГ-2 было продиктовано прежде всего желанием получить препараты не менее эффективные, чем «стандартные» НПВП, но менее опасные в плане нежелательных эффектов, в первую очередь по действию на слизистую оболочку ЖКТ.

Эта патология относится к класс-специфическим побочным эффектам, в большей или меньшей степени характерна для всех НПВП и связана с их влиянием на синтез эйкозаноидов (метаболитов арахидоновой кислоты) – простагландинов, простаглицина и тромбосана А<sub>2</sub>. К важнейшим осложнениям относится так называемая НПВП-гастропатия (патология верхних отделов ЖКТ, проявляющаяся клинически выраженными язвами, кровоте-

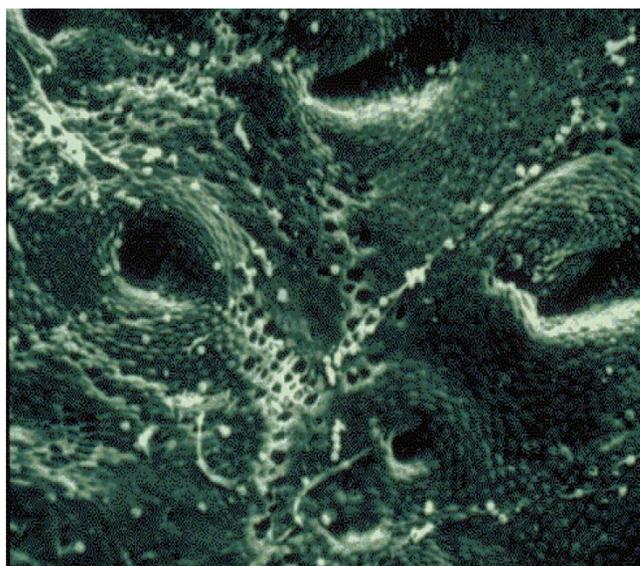
чением и перфорацией). Принимая во внимание широкое использование НПВП, это серьезная медицинская и социальная проблема. Например, желудочно-кишечные кровотечения, требующие специального лечения, развиваются у 0,5–1% больных, регулярно принимающих НПВП, а симптоматические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки – примерно у 5%. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ нередко служат причиной гибели больных. Каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ погибают. Согласно данным НИИР РАМН (1996–2000 гг.), среди 6 103 первичных больных с различными ревматическими заболеваниями, принимавших НПВП, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки при проведении фиброгастродуоденоскопии выявлены у 763 (12,5%). По данным Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, при предоперационном обследовании 240 больных, страдающих ишемической болезнью сердца, у 30% была выявлена гастропатия, связанная с приемом аспирина (язвы – у 23,6%, эрозии – у 76,4%). У 2 126 пациентов в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой эрозии и язвы гастродуоденальной зоны выявлялись в 33,8% случаев: единичные эрозии – в 11,6%, множественные эрозии – в 6,4%, язвы – в 15,8% [21].

НПВП-гастропатии возникают на ранних сроках от начала приема лекарственных средств (1–3 месяца). В отличие от обычной язвенной болезни, когда преобладающей локализацией язв является луковица ДПК, при НПВП-гастропатии язвы желудка выявляются чаще – в соотношении примерно 1:1,5. Типичной локализацией НПВП-индуцированных язв и эрозий является антральный отдел желудка, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие, а эрозии часто множественные. Морфологическая картина при НПВП-гастропатии достаточно неспецифична (рис. 1, 2).

**Рисунок 1.** Нормальная слизистая оболочка желудка



**Рисунок 2.** Слизистая оболочка желудка через 16 мин после приема 0,5 г ацетилсалициловой кислоты



Хотя НПВП могут вызывать своеобразные изменения слизистой оболочки, соответствующие гистологической картине «химического» гастрита, в большинстве случаев эта патология маскируется проявлениями гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. В отличие от *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни, при которой характерным фоном язвы является хронический активный гастрит, при НПВП-гастропатии язвы могут выявляться при минимальных изменениях слизистой оболочки [19].

Очень часто при НПВП-гастропатии отсутствует субъективная симптоматика (так называемые немые язвы). Следует отметить, что данный феномен зачастую определяется не истинным отсутствием симптоматики, а ее умеренной выраженностью (стирается выраженность болевых ощущений из-за обезболивающего эффекта НПВП) или тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, чем жалобы со стороны ЖКТ, однако даже полное отсутствие жалоб не позволяет исключать наличия серьезной патологии. Поэтому эндоскопическое исследование является единственным своевременным и точным методом диагностики НПВП-гастропатии. Факторами риска развития НПВП-гастропатии являются: пожилой возраст, наличие в анамнезе язвенной болезни, одновременный прием глюкокортикостероидов, высокие дозы НПВП или использование нескольких НПВП, одновременный прием антикоагулянтов, инфицирование *H. pylori*, курение, употребление алкоголя.

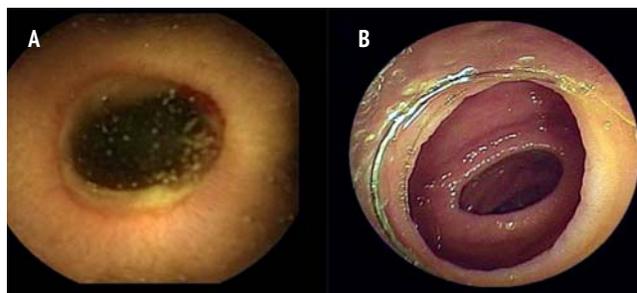
К побочным эффектам НПВП относится и диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП, – спектр неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ (боль, ощущение тяжести, тошнота) при отсутствии повреждения слизистой оболочки.

Описаны случаи НПВП-индуцированных эзофагитов. Согласно данным европейских исследователей, прием НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры. При этом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости СО к повреждающему действию данного класса препаратов. Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой ГЭРБ, особенно распространены у пациентов пожилого возраста и вызывают существенное беспокойство.

НПВП-индуцированная энтеропатия – патология тонкой кишки, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы аспирина). НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений: кровотечения, перфорации, появления циркулярных

стриктур, нарушения кишечной проходимости. Частота кишечных кровотечений, перфораций и язв тонкой кишки у лиц, принимающих НПВП, существенно выше, чем у тех, кто не получает эти препараты. Согласно результатам исследования VIGOR, у больных, длительно принимающих НПВП, частота кишечных кровотечений и перфораций составила 0,89% на 100 пациенто-лет. Косвенные признаки воспаления тонкой кишки отмечаются у 40–70% больных, длительно принимающих НПВП, а по данным энтероскопии и капсульной эндоскопии видимое повреждение СО тонкой кишки выявляется более чем у 40% пациентов (рис. 3).

**Рисунок 3. Диафрагмы в тонкой кишке (А), индуцированные диклофенаком; В – индуцированные локсопрофеном**



Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются наиболее распространенными среди болезней органов пищеварения. В настоящее время к группе КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированные и не ассоциированные с *H. pylori*, функциональную диспепсию (ФД), а также симптоматические гастропатии.

В патогенезе КЗЗ важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Секреция соляной кислоты (HCl) париетальными клетками слизистой оболочки (СО) желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса – H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-зависимой АТФазы. Париетальная клетка представляет собой поляризованную структуру, на базолатеральной мембране которой имеется целая группа рецепторов, обеспечивающая последующие метаболические изменения в клетке под влиянием молекул ацетилхолина, гастрина, гистамина. Стимуляция рецепторных молекул базолатеральной мембраны с помощью сигнальных внеклеточных молекул заканчивается в конечном счете продукцией иона водорода и окончательным функциональным ответом – секрецией HCl.

Внутри париетальной клетки происходят многоуровневые реакции: ацетилхолин и гастрин стимулируют образование целой группы вторичных сигнальных молекул, а гистамин действует через молекулу циклического аденозинмонофосфата. Продукция кислоты осуществляется протонной помпой – H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой. Это энергозависимый (АТФ-зависимый) ионный насос, который

переносит ион водорода в просвет железы СО желудка, а ион калия – в париетальную клетку. Молекулы  $H^+/K^+$ -АТФазы в клетках, которые находятся в несекретирующем состоянии, диффузно распределены в цитоплазме. В процессе подготовки к секреции молекулы  $H^+/K^+$ -АТФазы перемещаются на поверхность секреторных канальцев, встраиваются в их мембраны и начинают переносить ион водорода из клетки в просвет железы, а ион калия – во внутриклеточное пространство за счет энергии АТФ [20].

Основные цели терапии КЗЗ – уменьшение влияния факторов агрессии (продукция HCl, пепсина) и повышение защитных свойств слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Степень и продолжительность повышения значений pH являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальное условие для заживления язвы ДПК – поддержание  $pH > 3$  в течение 18 ч/сут, для лечения рефлюкс-эзофагита –  $pH > 4$ , для эрадикации инфекции *H. pylori* –  $pH > 5$ .

На сегодняшний момент «золотым стандартом» лечения КЗЗ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), позволяющие осуществлять эффективный контроль над уровнем желудочного кислотообразования. Однако в ряде случаев в патогенезе кислотозависимых заболеваний появляется дисбаланс между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Большое разнообразие различных повреждающих веществ и агрессивных факторов неизбежно встречается на своем пути множество механизмов защиты со стороны слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Концепция слизистого барьера объединяет в единое целое систему защитных механизмов, которые препятствуют скоплению ионов водорода на апикальной мембране и внутри эпителиальных клеток желудка или двенадцатиперстной кишки. Слизистый барьер включает в себя три основные линии защиты:

- Неактивный слой слизи и бикарбонатов.
- Слой эпителиальных клеток желудка, энтероцитов и goblet-клеток двенадцатиперстной кишки, активно продуцирующих слизь и бикарбонаты.
- Микроциркуляторное русло гастродуоденальной слизистой.

Следует подчеркнуть, что слизистый барьер – не только структурная, но в первую очередь функциональная система физико-химических и биохимических процессов на уровне поверхностных эпителиальных клеток, обеспечивающая в условиях нормальной микроциркуляции крови эффективную защиту слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Защитные функции слизи осуществляются следующими путями:

- 1) концентрируя и удерживая анионы  $HCO_3^-$  у поверхности париетальных клеток в неактивном слое, препятствуя их дальнейшей диффузии в просвет желудка;
- 2) предотвращая контакт клеток покровного эпителия с пепсином и желудочной липазой;
- 3) обволакивая свежие, только что проглоченные частички пищи, смазывая покров желудка и предохраняя его таким образом от повреждений грубой пищей;

- 4) частично нейтрализуя ионы  $H^+$  с помощью отрицательно заряженных гликопротеинов и пептидов слизи;
- 5) захватывая бактерии, поступившие в просвет желудка и двенадцатиперстной кишки.

Вторую линию защиты составляет ряд гастродуоденальных эпителиальных клеток, выстилающих просвет желудка и двенадцатиперстной кишки. Ряд сам по себе создает своеобразную непроницаемую защитную мембрану и является следующей линией защиты слизистого барьера. Третью линию защиты эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки создает микроциркуляторное русло крови. Слизистая оболочка желудка обильно снабжена ветвящейся сетью кровеносных капилляров. Микроциркуляторное русло гастродуоденальной слизистой обеспечивает снабжение эпителиальных клеток водой, кислородом, питательными и буферными веществами, без которых клетки не могли бы секретировать  $HCO_3^-$  и слизь. При этом ток крови направлен таким образом, что эпителиальные клетки получают кровь, которая уже прошла в непосредственной близости от париетальных клеток. Секреция соляной кислоты париетальными клетками в просвет желудка усиливает кровенаполнение слизистой и вызывает мощный приток с кровью щелочных соединений, что обеспечивает адекватную секрецию бикарбонатов клетками поверхностного эпителия. Капиллярная сеть осуществляет и дренирующую функцию, отводя в общий кровоток ионы  $H^+$ , проникшие в слизистую.

К факторам защиты относится и цитопротекция. В узком смысле этот термин был предложен А. Robert в 1979 г. при открытии и изучении способности простагландинов предотвращать или смягчать повреждения слизистой желудка, вызванные некротизирующими факторами. В последующем цитопротекцией стала называться способность и других эндогенных веществ (глутатион, окись азота и др.) или лекарственных препаратов предотвращать или смягчать повреждения гастроинтестинальной слизистой, вызванные различными вредными или ядовитыми химическими веществами. Арахидоновая кислота, которую синтезируют эпителиальные клетки желудка, является исходным соединением для синтеза простагландинов с помощью фермента циклооксигеназы и синтеза лейкотриена с помощью липооксигеназы. Цитопротекция PGs определяется их способностью стимулировать продукцию  $HCO_3^-$  и слизи, усиливать кровоток в слизистой оболочке, подавлять обратную диффузию ионов  $H^+$  из просвета желудка в клетки эпителия и стимулировать регенерацию поверхностного эпителия, вызванную повреждением. Кроме того, PGs доказали способность усиливать приток серозной жидкости к тканям слизистой оболочки желудка при их повреждениях. Это приводит к своеобразному растворению или разведению концентрации токсических веществ в тканях стенки желудка и является еще одним механизмом защиты слизистой с помощью так называемой гистодилуции.

Цитопротекторы – средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока, делятся на две группы:

- средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка: мизопростол, энпростил, натрия карбенаксолон;
- средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка: сукральфат, висмута нитрат основной, висмута трикалия дицитрат.

Большие надежды возлагались на препарат мизопростол. Мизопростол – гастропротекторное средство, синтетический аналог PGE<sub>1</sub>. Увеличивает образование защитной слизи и гидрокарбоната; способствует усилению кровотока в слизистой оболочке. Ускоряет заживление эрозий, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в ряде случаев способен предотвратить их образование. Оказывая непосредственное влияние на париетальные клетки желудка, подавляет базальную, ночную, стимулированную (пищей, гистамином, пентагастрином) секрецию HCl. Уменьшает базальную (но не стимулированную гистамином) продукцию пепсина. Однако эта группа препаратов не получила широкого распространения ввиду таких побочных эффектов, как боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, запор, боли внизу живота, связанные с сокращениями миометрии, дисменорея, полименорея, меноррагия, метроррагия, системная вазоплегия (гипотензия, гиперемия лица, головные боли), частота которых достигает 25%.

В этой связи продолжаются поиски новых гастроэнтеропротекторов; в этой статье мы приводим имеющиеся литературные данные нового лекарственного препарата ребамипид. Ребамипид впервые был одобрен для терапевтического применения у больных с острым гастритом и язвенной болезнью в Японии в конце XX века. В настоящее время препарат также зарегистрирован в Китае и Южной Корее для лечения гастрита, язвенной болезни и профилактики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ.

МНН: ребамипид – производное хинолинов. Химическое наименование – N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин (рис. 4). Брутто-формула ребамипида – C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Фармакотерапевтическая группа – противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса. Механизм действия препарата связан с индукцией синтеза простагландинов E<sub>2</sub> и G<sub>12</sub> в слизистой оболочке ЖКТ, что обуславли-

вает улучшение кровотока, снижение проницаемости слизистой, повышение секреции желудочной слизи, усиление экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов в нормальной и поврежденной слизистой оболочки желудка и кишечника. Кроме того, ребамипид обладает противовоспалительным потенциалом, способствует выведению активных радикалов кислорода, он также обладает антихеликобактерной активностью.

Пиковая концентрация препарата в плазме достигается через 2 ч, период полувыведения равен 1 ч, связь с белками около 98%. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции в организме. Приблизительно 10% лекарственного средства выводится почками, преимущественно в неизмененном виде.

В 2001 г. японскими учеными было проведено исследование: изучение влияния цитохрома P450 на метаболизм ребамипида в печени человека. Ребамипид не показал ингибирующее влияние на CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Кроме того, метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для общего устранения ребамипида в организме человека. Поэтому считается, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме других препаратов, одновременно вводимых с ребамипидом [12].

В аннотации к препарату написаны следующие показания: язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотностью в стадии обострения, предотвращение возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, в составе комбинированной терапии. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость ребамипида или других компонентов препарата, беременность, период лактации, дети в возрасте до 18 лет. Суммарная частота побочных эффектов ребамипида составляет 0,54%. Ребамипид применяется в дозировке 100 мг 3 раза в сутки курсом от 2 до 8 недель.

За последние годы в базе данных PubMed было опубликовано около 70 статей, посвященных ребамипиду. Данные 10-летнего метаанализа по изучению клинической эффективности ребамипида при НПВП-индуцированных поражениях слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, опубликованные S. Zhang и соавт. в 2013 г., свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности ребамипида по сравнению с плацебо [15].

В работе корейских ученых исследовалась скорость заживления дефекта слизистой после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы или рака желудка *insitu*. Процент заживления дефекта в течение 4 недель после операции в группе комбинированной терапии ИПП + ребамипид был достоверно выше, чем в группе монотерапии ИПП (94,9 и 89,9% соответственно,  $p < 0,0001$ ).

Японские авторы на схожем контингенте пациентов продемонстрировали, что на фоне лечения ребамипидом уменьшается частота образования грануляций. Так, через 8 недель лечения частота развития грануляционной ткани была значительно ниже, чем в группе ребамипида (13,6 и 0% соответственно,  $p < 0,0001$ ) [16].

**Рисунок 4. Структура молекулы ребамипид**



В Китае исследовалось противовоспалительное действие ребамипида, в котором сукральфат выступал в качестве препарата сравнения. Всего в исследование было включено 453 пациента с эндоскопически подтвержденным эрозивным гастритом, которые случайным образом были разделены на 2 группы и получали либо ребамипид в дозировке 100 мг 3 раза в сутки либо сукральфат 1,0 г 3 раза в сутки в течение 8 недель. В данном исследовании ребамипид превзошел сукральфат по скорости купирования симптоматики и по скорости эпителизации эрозий в желудке [18].

В 2014 г. K. Tozawa и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ребамипида при поражении слизистой оболочки желудка при применении аспирина с или без клопидогрела. Это первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое показывает защитные эффекты ребамипида при поражении желудка от НПВС или клопидогрела. В результате этого исследования ребамипид превосходил плацебо в предотвращении повреждений слизистой оболочки желудка [6].

Японское исследование, результаты которого были опубликованы в 2011 г., было посвящено изучению энтеропротективного потенциала ребамипида. Частота выявления повреждений подвздошной кишки при проведении капсульной эндоскопии была достоверно меньше на 1-й и 4-й неделе лечения в группе принимающих аспирин 100 мг + омепразол 20 мг + ребамипид 300 мг, чем в группе терапии аспирином 100 мг + омепразолом 20 мг + плацебо. Таким образом, использование видеокапсульной эндоскопии позволило установить протективный эффект ребамипида при эрозивно-язвенных, в том числе НПВП-индуцированных, гастропатиях и энтеропатиях (табл.).

Одной из актуальных проблем в клинической гастроэнтерологии является ведение пациентов после эрадикационной терапии. В исследовании японских ученых A. Terano и соавт. (2007) изучалась эффективность ребамипида при заживлении язв желудка после эрадикации *H. pylori*.

Недельный курс эрадикационной терапии получали 309 пациентов, а затем 100 мг ребамипида 3 раза в сутки или плацебо в течение 7 недель. Частота заживления язв в группе ребамипида была выше – 80,0%, чем в группе плацебо – 66,1% (p = 0,01) [1].

В 2011 г. китайские ученые опубликовали исследование по изучению защитного эффекта ребамипида против эффектов на эпителиальных клетках желудка, индуцированных *H. pylori CagA*. *H. pylori CagA* нарушает регуляцию связывающих путей клеток и приводит к направленной транскрипции регуляторных генов, причастных к поражению клеток желудка. Целью данного исследования было определить влияние ребамипида на эпителиальные клетки желудка. Морфологические изменения оценивались с помощью конфокальной микроскопии. Наряду с этим, оценивали продукцию IL-8 с помощью ELISA и активацию NF- $\kappa$ B с помощью люциферазы в AGS-эпителиальных клетках желудка, а также в MDCK-клетках. Для определения влияния ребамипида на CagA-индуцированную продукцию цитокинов IL-8 были использованы различные концентрации ребамипида (0,2, 1, 2 мМ) в различных условиях (2 ч до трансфекции CagA и 4 и 20 ч после трансфекции); IL-8 измеряли через 24 ч после трансфекции CagA. Предварительное (2 ч) лечение ребамипидом ингибирует IL-8 в зависимости от дозы. Это означает, что у группы предварительного лечения ребамипидом было меньше IL-8 по сравнению с группой CagA-трансфекции. Эти результаты показывают, что ребамипид может играть потенциальную роль в защите эпителиальных клеток желудка от *H. pylori CagA*-индуцированных эффектов [8].

Японский ученый Масаки Такаяма с соавт. (2013) оценивал эффективность лечения ребамипидом эндоскопически подслизистых диссекционно-индуцированных язв. Исследовали 90 пациентов с ранним раком желудка. Все получали внутривенное вливание лансопразолом (20 мг) каждые 12 ч в течение 2 дней, а затем орально лансопразол (30 мг/сут, 5 дней). После 7-го дня лечения пациенты были рандомизированы на 2 группы и получали лансопразол (30 мг/сут) или ребамипид (300 мг перорально три раза в день – группа ребамипида). Темпы заживления язвы (регрессия к S-стадии) существенно не отличаются между ИПП-группой (27,2%) и группой ребамипида (33,3%) на 4-й или 8-й неделе (90,9% у ИПП-группы и 93,3% для группы ребамипида). Кроме этого, на 4-й и 8-й неделе существенно нет различий между группами лечения в связи с локализацией язвы (низкий, средний или верхний отдел желудка) или в связи с наличием или отсутствием хеликобактерной инфекции. К 8-й неделе доля пациентов, у которых сформировался плоский шрам в группе ребамипида (100%), была значительно выше, чем в группе ИПП (86,3%). Показано, что монотерапия ребамипидом столь же эффективна, как и терапия с ИПП в лечении ЭПД-индуцированных язв, однако использование ребамипида позволяет у всех больных добиться более качественного рубцевания язв [10].

В рандомизированном контролируемом исследовании 2015 г. оценивалось влияние ребамипида на прогрессирование метапластических изменений при хрониче-

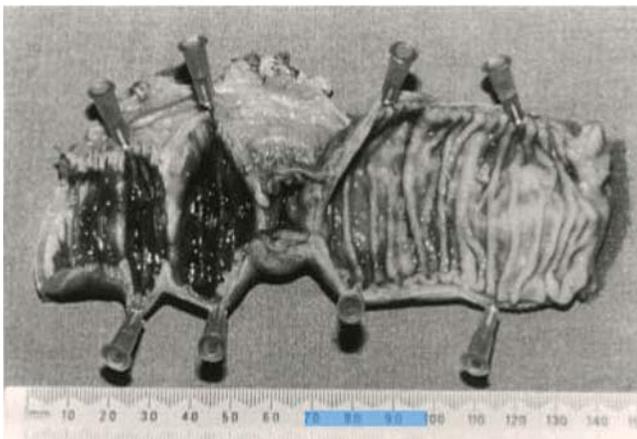
**Таблица. Частота встречаемости петехий и эрозий в тощей и подвздошной кишке на фоне четырехнедельного применения 100 мг аспирина, ИПП и плацебо/ребамипида [7]**

	Тощая кишка		Подвздошная кишка	
	1-я неделя	4-я неделя	1-я неделя	4-я неделя
Петехии и эрозии (ацетилсалициловая кислота + ИПП + плацебо)	1	1	6	7
Петехии и эрозии (ацетилсалициловая кислота + ИПП + ребамипид)	0	1	1	2
P	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

ческом гастрите. 178 пациентов были рандомизированы в основную и контрольную группы, наблюдение проводилось в течение 26 недель. Степень выраженности гастрита определяли по модифицированной шкале Ланца Скоринга (МСС), гистологические изменения оценивались по Сиднейской балльной системе (USSS). Пациентам состояния СОЖ оценивали иммуногистохимическим методом. Была проведена оценка экспрессии стандартных маркеров кишечной метаплазии (CDX2) и пептида 3 (TFF3). Было выявлено, что только у пациентов, принимавших ребамипид, были снижены показатели кишечной метаплазии ( $p = 0,017$  по сравнению с  $p = 0,123$ ) и интраэпителиальная неоплазия ( $p = 0,005$  по сравнению с  $p = 0,226$ ). Выделим соотношение показателей маркеров кишечной метаплазии CDX2: 31,5 против 15,7%,  $p = 0,021$  – и TFF3: 44,9 против 25,8%,  $p = 0,012$ . Экспрессия стандартных маркеров кишечной метаплазии была достоверно ниже после приема ребамипида.

В 2008 г. китайские ученые проводили открытое исследование по терапии ребамипидом в виде клизм у больных с левосторонним ишемическим колитом, сопровождающимся язвами. Сравнивались данные 9 пациентов с ишемическим колитом (2 мужчин, 7 женщин) и 6 пациентов (2 мужчин, 4 женщины), получавших терапию ребамипидом в виде клизм в 2006 г. Была проанализирована средняя продолжительность госпитализации, степень заживления язв и снижение количества лейкоцитов. Длительность госпитализации в группе терапии составляла  $17,9 \pm 6,8$  и  $9,2 \pm 1,5$  в группе ребамипида ( $p = 0,0092$ ). Степень заживления язвы –  $2,8 \pm 0,5$  ( $n = 5$ ) в группе терапии и  $3,5 \pm 0,5$  в группе ребамипида ( $p = 0,0797$ ). Снижение лейкоцитов –  $8,6 \pm 5,7$  в группе терапии и  $12,0 \pm 5,6$  в группе ребамипида ( $p = 0,3360$ ). Таким образом, они доказали, что терапия ребамипидом в виде клизм значительно сокращает период голодания и длительность госпитализации у больных с левосторонними ишемическими колитами и язвенными поражениями. Основываясь на этих выводах, терапия ребамипидом в виде клизм может стать новым видом терапии у больных с левосторонним ишемическим колитом с язвенными поражениями [13].

**Рисунок 5. Сегмент резекции тонкой кишки, где показаны четыре диафрагмальные стриктуры**



В 1992 г. I.W. Fellows, J.M.F. Clarke, P.F. Roberts написали отчет о двух случаях поражений тонкой кишки и болезни кишечных диафрагм, индуцированных НПВП (рис. 5).

Две представленные пациентки страдали от железодефицитной анемии и принимали НПВП длительное время. Пролиферация мышечной пластинки в свободную пластинку складок слизистой оболочки и удлинение в подслизистую у двух пациентов были аналогичны тем, которые наблюдаются при применении НПВП, но расположение в тощей и восходящей ободочной кишке противоположно по сравнению с пациентами в работах Lang-a (подвздошная кишка) [5].

**На сегодняшний день имеется значительная клиничко-экспериментальная база данных, свидетельствующая об эффективности ребамипида как гастро- и энтеропротективного средства для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки, обладающего гастропротективным, противовоспалительным и антихеликобактериальным действием**

В 2003 г. Р.М. Гента опубликовал обзорную статью о роли ребамипида в течении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ребамипид стимулирует образование эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка и ускоряет заживление язвы. В обзоре также обсуждается, может ли ребамипид предотвратить инфицирование *H. pylori*, уменьшать воспаление, ускорить процесс заживления язв после эрадикации и предотвратить прогрессирование предраковых поражений [12].

В 2006 г. проводилось рандомизированное многоцентровое исследование, где сравнивали ребамипид и мизопростол в предотвращении НПВП-индуцируемых гастропатий, а 410 пациентов распределили по группам (группа ребамипида и группа мизопростола).

Первая группа получала НПВС + мизопростол, вторая – НПВС + ребамипид в течение 12 недель. Каждые 2 недели выполнялась оценка симптоматики. Распространенность язвенной болезни желудка в течение 12-недельного периода исследования была 7/176 (3,9%) в группе ребамипида и 3/156 (1,9%) в группе мизопростола. Распространенность язв двенадцатиперстной кишки была 1/176 (0,5%) в группе ребамипида и 4/156 (2,5%) в группе мизопростола. Диарея была наиболее частым симптомом (21,2%) в группе мизопростола и 1,9% в группе ребамипида. Боль внизу живота и вздутие живота: 7,7% в группе ребамипида и 14,8% в группе мизопростола. В результате этого исследования было показано, что ребамипид предотвратил пептические язвы так же эффективно, как и мизопростол, у пациентов, длительно принимающих НПВП. Однако в группе, принимающей ребамипид, дискомфорт в животе, вздутие и диарея были выражены меньше, чем в группе мизопростола [17].

Таким образом, на сегодняшний день имеется значительная клиничко-экспериментальная база данных, свидетельствующая об эффективности ребамипида как гастро-

и энтеропротективного средства для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки, обладающего гастропротективным, противовоспалительным и антихеликобактериальным действием. Препарат ребамипид не имеет аналогов с подобным сочетанием лечебных эффектов.

В настоящее время в России ребамипид появился под торговым наименованием Ребагит. Применяется Ребагит по 1 таблетке 3 раза в сутки. Курс лечения 2–4 недели. При необходимости может быть продлен до 8 недель. Повторный прием препарата может быть назначен в зависимости от наличия клинической симптоматики.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*, 2007, 42: 690-693.
2. Han X, Jiang K, Wang B. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig*, 2015 Oct, 35(10): 665-73.
3. Endo H, Hosono K, Inamori M. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*, 2009, 44: 544-549.
4. Endo H, Higurashi T, Hosono K. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 894-905.
5. Fellows IW, Clarke JMF, Roberts PF. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced jejunal and colonic diaphragm disease: a report of two cases. *Gut*, 1992, 33: 1424-1426.
6. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig. Dis. Sci.*, 2014, 59: 1885-1890.
7. Mizukami K, Murakami K, Abe T. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*, 2011 December 14, 17(46): 5117-5122.
8. Kyung Hwa Lee, Jee-Yeon Kim. Protective Effect of Rebamipide Against *Helicobacter pylori*-CagA-Induced Effects on Gastric Epithelial Cells. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, 56: 441-448.
9. Masahiro Hasegawa, Noriyuki Horiki. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*, 2013, 23: 1172-1178.
10. Takayama M, Matsui Sh. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer. *World J Gastroenterol*, 2013 September 14, 19(34): 5706-5712.
11. Koyama N, Sasabe H and Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*, 2002, 327
12. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(Suppl. 1): 8-13.
13. Matsumoto S, Tsuji K, Shirahama S. Rebamipide enema therapy for left-sided ischemic colitis patients accompanied by ulcers: Open label study. *World J Gastroenterol*, 2008 July 7, 14(25): 4059-4064.
14. Zhang Sh, Qing Q, Bai Y. Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.*, 2013, 58: 1991-2000.
15. Fujiwara Sh, Morita Y, Toyonaga T. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 595-602.
16. Fujimori Sh, Gudis K and Sakamoto Ch. A Review of Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Injury: Focus on Prevention of Small Intestinal Injury. *Pharmaceuticals*, 2010, 3: 1187-1201.
17. Soo Heon Park, Chul Soo Cho. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A randomized, multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J. Clin Biochem. Nutr.*, 2007 March, 40: 148-155.
18. YiqiDu Zhaoshen, Li Xianbao Zhan. Anti-inflammatory Effects of Rebamipide According to *Helicobacter pylori* Status in Patients with Chronic Erosive Gastritis: A Randomized Sucralfate-Controlled Multicenter Trial in China-STARs Study. *Dig. Dis. Sci.*, 2008, 53: 2886-2895.
19. Еремина.Е.Ю. Новые возможности цитопротективной терапии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Практическая гастроэнтерология*, 2015, 16: 1-4.
20. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Доступно по <http://www.gastro.ru>. Ссылка активна на 10.09.2015.
21. Клинические рекомендации по применению НПВП. Под ред. А.Е. Каратаева. М.: Има Пресс, 2009.
22. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастропротекции. *Терапевтический архив*, 2015, 12 115-117.
23. Ткач С.М., Балабанцева А.П. Современные подходы к лечению НПВП-энтеропатий. *Гастроэнтерология*, 2014, 6(80): 37-42.
24. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИмаПРЕСС, 2009.

**ЭФФЕКТИВЕН ТАМ, ГДЕ ДРУГИЕ БЕСПОЛЕЗНЫ!**

- Препарат, эффективный для предотвращения и лечения эрозивно-язвенных поражений как желудка, так и кишечника
- Единственный индуктор синтеза эндогенных простагландинов, стимулирующих физиологическую защиту слизистой оболочки ЖКТ
- Предотвращает развитие НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий, включая вызванные ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- Улучшает заживление язв после эрадикации *Helicobacter pylori*
- Защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждающего воздействия бактерий, этанола, щелочей и кислот

РЕБАГИТ  
ребамипид 100 мг  
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 100 мг ребамипида  
Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал, поливинилпирролидон, желатин, диоксид титана, краситель Е171, разрыхлитель в инструкции по применению  
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой  
PRO.MED.CS Прага а.с.  
Рег. укл.: ПП-001831. Ревама.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# РОЛЬ МАГНИЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ:

## КОНТРАВЕРСИИ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

**Профилактические меры по предотвращению дефицита магния как на этапе подготовки к беременности, так и во время гестации, начиная с самых ранних ее сроков, позволят оптимизировать течение беременности, избежать некоторых осложнений и улучшить исходы для плода и новорожденного.**

**Ключевые слова:** физиологическая беременность, дефицит магния, осложнения беременности, влияние на плод.

G.B. DIKKE, MD, Prof., Russian University of People's Friendship, Moscow

**ROLE OF MAGNESIUM IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY: CONTRVERSIONS AND PROOFS**

**Preventive measures to prevent magnesium deficit at the stage of preparation to pregnancy as well as during gestation starting from its early terms will allow optimizing the course of pregnancy, avoiding some complications and improving outcomes for the fetus and the newborn.**

**Keywords:** physiological pregnancy, magnesium deficit, pregnancy complications, effect on fetus.

**Р**ациональное, сбалансированное питание беременной женщины составляет основу для вынашивания плода и рождения здорового ребенка [1]. Среди отклонений элементного статуса населения недостаточность магния занимает одну из лидирующих позиций [2].

### **Влияние дефицита магния на течение беременности.**

Магний является стабилизатором процессов митоза и мейоза, что является залогом формирования генетически здорового эмбриона. Нарушение процессов митоза и мейоза на этапах эмбриогенеза в ранние сроки беременности приводит к формированию спорадических (случайных) генетических аномалий эмбриона (трисомии, микроделеции, транслокации хромосом и др.) и является причиной более 85% случаев невынашивания беременности ранних сроков [3–5]. Также магний совместно с пиридоксином принимает участие в обмене фолатов и обезвреживании гомоцистеина, поэтому при отсутствии магния и пиридоксина влияние фолатов может быть снижено [6].

Во многих процессах онто- и эмбриогенеза апоптоз играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза. Нарушение процесса апоптоза в эмбриогенезе может привести к задержке развития плода, внутриутробной гибели, врожденным уродствам [7].

В 12–16 недель продолжается плацентация, в 16–20 недель происходит вторая волна инвазии трофобласта, а к 20-й неделе окончательно формируется плацента, и в дальнейшем происходит созревание органов и систем плода. Все эти процессы требуют создания новых клеток, что обеспечивается различными биохимическими процессами.

Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энер-

гетического метаболизма, важного как для плода, так и для материнского организма. Основное количество магния в клетках и в митохондриях связано в стабильные комплексы с молекулами аденозинтрифосфата (АТФ). Постоянный гармоничный рост плацентарной ткани с выделением множества белков является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение баланса между этими двумя процессами приводит к возникновению патологии плаценты и дефектам развития эмбриона. При дефиците магния происходит инактивация этих белков и ингибирование физиологически нормального апоптоза, снижение активности щелочной фосфатазы в плаценте, что отрицательно сказывается на метаболизме фосфатов, транспорте IgG, везикулярном транспорте, что, в свою очередь, приводит к усилению апоптоза и уменьшению пролиферации плацентарной ткани. В литературе имеется значительное количество работ, показывающих, что дефицит магния связан с повышением уровня каспазы, одной из главных эндонуклеаз, маркирующих апоптоз [8, 9].

Как показывает анализ аннотированных генов человеческого генома, в организме человека существует не менее 500 магний-зависимых белков. В частности, магний необходим для функционирования более 300 ферментов, в т. ч. ферментов энергетического метаболизма, включая ферменты синтеза АТФ [10].

Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы Mg<sup>2+</sup>, кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов, обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [11, 12], участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза ряда нейропептидов головного мозга, и в частности синтеза и деградации катехоламинов и ацетилхолина [13, 14], являющихся наиважнейшими медиаторами физиологической реакции на стресс. Таким образом, магний – это

важнейший элемент многих биохимических процессов, поэтому при его дефиците любой этиологии профилактический прием препаратов магния является по своей сути этиопатогенетическим лечением.

В экспериментальном исследовании на мышах было доказано, что гипомагниемия вызывает плацентарные нарушения, аномалии плода и младенческую смертность. Чем больше дефицит магния, тем более выраженные нарушения и меньше жизнеспособных плодов [15].

В III триместре беременности происходит интенсивный рост и созревание плода. Проблемы, с которыми приходится сталкиваться в этот период: плацентарная недостаточность и гестационные осложнения, такие как гипертензия, преэклампсия, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет и т. д.

Магний является природным антагонистом кальция и регулятором сосудистого тонуса, артериального давления и периферического кровообращения. Он также активизирует АТФазу – важнейший фермент для функционирования клеточной мембраны и источник энергии для Na-K-насоса [9].

Дефицит магния повышает риск артериальных и венозных тромбозов [16, 17]. Кроме того, низкий уровень витамина B6 (синергиста магния) является фактором риска венозных тромбозов. Так, в исследовании, которое проводилось в течение 4 лет в когорте из 757 пациенток, измерялись уровни пиридоксальфосфата плазмы (ПФП). Оказалось, что у пациенток с уровнем ПФП 21,7 нмоль/л и менее в 2 раза выше риск тромбозов, а у пациенток с уровнем ПФП 23,3 нмоль/л и менее в 1,8 раза выше риск рецидива тромбоза.

Учитывая тот факт, что при дефиците одного из этих нутриентов развивается и дефицит второго, риск тромбозов увеличивается еще больше [19].

**Частота магниевых дефицита в популяции и среди беременных женщин.** По данным проведенного в Германии исследования, включившего 16 000 человек, распространенность гипомагниемии в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7% [2]. Согласно недавно опубликованным данным, 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния [20]. Еще более тревожны показатели среди беременных женщин: по данным двух многоцентровых исследований, проведенных в 2012 г. (MAGIC-1 с участием 1 130 беременных женщин в 10 городах России) и 2013 г. (MAGIC-2 – 2 117 беременных женщин в 12 городах), магниевый дефицит был выявлен у 81,2 и 80,9% соответственно [20, 21].

Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет 400 мг/сут (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное суточное поступление магния в организм с пищей в 2 раза ниже необходимого [20].

**Клинические проявления дефицита магния во время беременности.** Гипомагниемия во время беременности приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, а также из-за нарушения объема циркулирующей плазмы и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности,

дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена. Это может быть причиной внутриутробных аномалий развития (прежде всего связанных с соединительной тканью – пороки сердца, суставов и др.), стигм. У новорожденных появляются судороги и даже имеет место синдром внезапной смерти у младенца. В более позднем возрасте наблюдается отставание в физическом и психическом развитии и учебе, сложности поведения у ребенка [22].

Повышенная потребность в магнии при беременности возникает не только по причине роста плода, но и в силу определенных изменений в организме женщины. Это – увеличение массы матки от 100 до 1 000 г, увеличение общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20–30%, увеличение молочных желез, высокий уровень эстрогенов, повышение уровня альдостерона [23].

Тканями, наиболее зависящими от магния, являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий, – плацента, матка, мозг, миокард и несколько меньше – мышечная ткань. Вследствие недостатка магния у матери могут возникать тетания (судороги скелетных мышц, чаще ног) и спазмофилии, раннее старение плаценты с образованием петрификатов, обменные нарушения (гестационный сахарный диабет, гиперинсулинемия, нарушение обмена оксалатов) и гестационные осложнения (плацентарная недостаточность, выкидыши и преждевременные роды, гиперальдостеронизм и гипертензия, преэклампсия и эклампсия) [24].

***Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энергетического метаболизма, важного как для плода, так и для материнского организма***

Магний служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе, снижает чувствительность организма к внешним воздействиям за счет уменьшения высвобождения адреноректоротропного гормона и выработку кортизола и адреналина за счет подавления стимуляции гиппокампом.

В нейронах кальций и глутамат являются возбуждающими веществами, а в избытке – токсичны. Они активируют рецептор NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат).

В долгосрочной перспективе это повреждает нейроны и в конечном итоге приводит к гибели клеток. Магний же защищает NMDA от действия токсинов. Кроме того, магний предотвращает попадание гормонов стресса в мозг через гемато-энцефалический барьер и обеспечивает активацию нейропротектора глицина.

Другие значимые нарушения в органах и системах организма при дефиците магния и их клинические проявления представлены в *таблице 1*.

**Таблица 1. Значимые нарушения в органах и системах организма и их клинические проявления при дефиците магния [25, 26]**

Нарушения	Клинические проявления
Повышение нервной возбудимости мышечной клетки	Избыточность процессов сокращения по отношению к процессам расслабления (судороги конечностей)
Повышение возбудимости кардиомиоцитов	Нарушение сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия), боли в сердце во время физических нагрузок
Повышение возбудимости клеток гладкой мускулатуры сосудов	Резкие перепады артериального давления, головная боль, утомляемость, апатия, повышение риска бронхоспастических состояний
Нарушение баланса нейропептидов	Раздражительность, тревожность, приступы страха, плаксивость, иногда депрессия
Нарушение кровообращения в сосудах мозга	Частые головные боли, головокружения
Повреждения нейронов	Нарушение памяти, способности к концентрации внимания
Нарушение циркадных процессов синтеза мелатонина и процессов возбуждения и торможения в нервной системе	Инсомния, сонливость в дневное время, ночные кошмары, разбитость по утрам
Нарушение процессов производства и потребления энергии	Мышечная слабость, нервное истощение, общая утомленность, синдром хронической усталости

Своевременное восполнение дефицита магния при физиологическом течении беременности позволяет минимизировать влияние стресса, обусловленного беременностью, повысить способность противостоять ему и предотвратить развитие осложнений [27].

#### **Причины дефицита магния в организме беременных женщин и группы риска [22]:**

■ **Начальный дефицит магния.** Группа риска: несбалансированное питание, юные первородящие, женщины с дефицитом витаминов группы В.

■ **Повышенная потеря магния.** Группы риска: женщины более 3 месяцев, получавшие КОК до наступления беременности, получающие диуретики (за исключением калийсберегающих), испытывающие хронический нервный или физический стресс, рвота беременных в первом триместре.

■ **Возрастание потребности в магнии во время беременности.** Группы риска: беременные с синдромом потери плода, преэклампсией, гипотрофией плода, преждевременными родами в анамнезе; беременные с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, сахарным и гестационным диабетом.

#### **Три проблемы в медицине, которые решают соли магния**

■ Применение **сульфата магния** как токолитика (в настоящее время отрицается) и средства для лечения преэклампсии [28].

■ Применение **хлорида магния** в растворах для внутривенных инфузий с целью купирования ургентных ситуаций [29].

■ Профилактическое применение **органических солей магния** (перорально) для нутриентной поддержки и оптимизации рационального питания [30].

В настоящее время считается, что сульфат магния не является токолитиком и дает много осложнений. Высказываются даже категорические мнения, что его употребление недопустимо при преждевременной родовой деятельности [31].

Кроме того, есть доказательства, что высокие курсовые дозы сульфата магния связаны с увеличенной детской смертностью [32].

Сульфат магния не восполняет дефицит магния в организме [33].

Не применяется в развитых странах по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в месте введения, реальной угрозы абсцедирования [33].

Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли магния (магния цитрат, магния пидолат, магния лактат и др.) значительно лучше усваиваются, легче переносятся пациентами, реже дают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, лучше восполняют дефицит магния [34].

Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин В6), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются, а частота дефицита витамина В6 аналогична дефициту магния [25].

В связи с доказанной высокой распространенностью дефицита магния у беременных женщин в рутинной практике необходима своевременная оценка наличия или отсутствия дефицита магния у женщин, обращающихся за акушерско-гинекологической помощью и при постановке беременных на учет [27].

#### **Методы изучения витаминного статуса организма [35].**

1. **Общеклиническое обследование и выявление микросимптомов витаминной недостаточности (гиповитаминозов):**

- Раздражительность.
- Тревожность.
- Утомляемость, бессонница.
- Судороги и высокая судорожная активность.
- Себорейный дерматит.
- Выпадение волос.
- Ломкость ногтей.
- Масталгия.

Для объективной оценки симптомов и тяжести гипомagneмии используется опросник (табл. 2).

2. **Физиолого-биохимические тесты (прямые и функциональные)**

**Содержание магния в сыворотке крови:** 0,8–0,85 ммоль/л (выше 17 мг/л) – норма; 0,5–0,84 ммоль/л (12–17 мг/л) – умеренная недостаточность магния; 0,5 ммоль/л (ниже 12 мг/л) – тяжелый дефицит магния.

**Содержание пиридоксальфосфата в плазме:** выше 20 нмоль/л – норма; 10–20 нмоль/л – умеренная недостаточность В6; менее 10 нмоль/л – глубокий дефицит В6.

**Таблица 2. Опросник для установления дефицита магния (адаптирован из теста, разработанного РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО) [35]**

№	Признак	Если отсутствует – 0 баллов. Если возникает периодически, легкое течение – 1 балл. Если присутствует постоянно, течение тяжелое – 2 балла	
		Исходно	Через месяц
1.	Гипертоническая болезнь, синдром вегетативной дистонии		
2.	Бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит		
3.	Хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цисталгия		
4.	Синдром раздраженной кишки, операции на кишечнике в анамнезе, дискинезия желчевыводящих путей		
5.	Гипертиреоз, гипопаратиреоз, ожирение		
6.	Недостаточность соединительной ткани		
7.	Физическая и психическая перегрузка (работа, учеба и т. д.)		
8.	Период выздоровления после ОРЗ или инфекционного заболевания, после травмы		
9.	Гестационный диабет, диабет, установленный до наступления беременности, толерантность к глюкозе, инсулину		
<b>Патология ЦНС</b>			
10.	Последствия переутомления		
11.	Спазмофилия, парестезии		
12.	Синдром хронической усталости (астении), стресс		
13.	Повышение внутричерепного давления		
14.	Бессонница, беспокойный сон (движения во сне, бруксизм)		
15.	Эпилепсия, судорожные состояния		
16.	Снижение памяти		
17.	Снижение когнитивной деятельности		
18.	Аутичное поведение		
<b>Фактор питания</b>			
19.	Недостаточное питание по количеству		
20.	Нерациональное питание: избыток простых углеводов		
21.	Нерациональное питание: избыток магнийвыводящих продуктов (система быстрого питания, кофеин-содержащие искусственные напитки (кока-кола, спрайт), алкоголь, пересоленная пища – чипсы, сухарики и т. д.)		
<b>Образ жизни</b>			
22.	Постоянное недосыпание		

**Таблица 2 (окончание)**

23.	Высокий темп жизни. Физическая и психическая перегрузка (продолжение работы, учебы в прежнем напряженном режиме, без изменений во время беременности)		
24.	Постоянное шумовое загрязнение (шум транспорта, избыточный раздражающий женщину звук от телевизора, радио, других приборов, шумные соседи или родственники)		
25.	Проживание в тесноте, отсутствие собственной комнаты		
<b>Беременность</b>			
26.	Угроза прерывания		
27.	Начавшийся выкидыш/ преждевременные роды		
28.	Кальцификация плаценты		
29.	Синдром задержки развития плода		
30.	Повышение АД при беременности		
31.	Преэклампсия		
32.	Эклампсия		
33.	Судороги икроножных мышц		
34.	Гестационный сахарный диабет		
35.	Фосфат, оксалурия		
36.	Синдром психоэмоционального напряжения		
37.	Тахикардия у беременных		
38.	Кровотечения при беременности		
39.	Кровотечения в родах		
40.	Кровотечения в раннем послеродовом периоде		
41.	Низкая масса тела ребенка при рождении		
42.	Крупный плод		
43.	Перинатальная смертность в анамнезе		
44.	Перинатальная заболеваемость в анамнезе, в т. ч. при предыдущих беременностях		
45.	Гиперкоагуляция		
46.	Остеомаляция		
47.	Нарушение походки во время беременности		
48.	Симфизиопатия, вплоть до диастаза лонных костей		
49.	Боли в костях, в пояснице, лобковой кости		
50.	Усиление венозного рисунка на ногах, появление геморроидальных узлов во время беременности		
51.	Ухудшение зрения по типу миопии во время беременности		
52.	Множественный кариес зубов, развившийся во время беременности		

**Итоговое количество баллов**

*Ключ.* При сумме баллов 100–90 – состояние, требующее экстренной магниотерапии; 89–50 – риск глубокого хронического дефицита магния очень высок, срочно нужно начинать мероприятия по оптимизации питания и назначать препараты магния; 49–30 – дефицит магния весьма вероятен, желательно определение уровня магния в эритроцитах; 29–10 – пограничный дефицит магния.

### Когда нужна лабораторная диагностика дефицита магния?

При наличии симптомов, которые могут отражать выраженный дефицит магния, таких как депрессия, судорожные состояния, тремор, гипервозбудимость, тетания, тахикардия, нарушение функции почек, для их дифференциальной диагностики с другими заболеваниями необходим лабораторный контроль содержания магния в крови.

**Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет 400 мг/сут (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное суточное поступление магния в организм с пищей в 2 раза ниже необходимого**

Плацента является лидирующим органом по содержанию магния, и потребность в нем максимальна. При дефиците магния плацента реагирует первой, и обнаружение кальциатов в первую очередь требует определения уровня магния в крови [36].

Поскольку своевременное восполнение дефицита магния способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии, рекомендуется своевременно проводить лечение дефицита магния комбинациями цитрата, пидолата, лактата магния с пиридоксином, отвечающими требованиям, сформулированным президиумом Российского общества акушеров-гинекологов [27].

**Лечение дефицита магния** необходимо проводить на основании установленного диагноза «Е61.2 Недостаточность магния», что должно быть отражено в амбулаторной карте беременной женщины.

Применяются органические соли магния для приема внутрь. Инструкции к препаратам [30], содержащим магний, имеют следующие указания:

- Фармацевтическая группа: препарат, восполняющий дефицит магния в организме.
- Показания: установленный дефицит магния.
- Другие указания: при беременности применяется в случае необходимости.

Физиологическая суточная потребность в магнии для беременных женщин составляет от 350 до 670 мг/сут [38].

Таким образом, показанием для приема препаратов, содержащих органические соли магния в сочетании с пиридоксином, беременными женщинами является установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями.

**Дозирование препаратов магния** осуществляется в зависимости от дозы в пересчете на элементарный магний [30]:

- Таблетированный Магне В6 содержит 470 мг соли магния в форме лактата, что соответствует 48 мг элементарного магния + витамин В6 5 мг по 6–8 таблеток в сутки в 2–3 приема.
- Таблетированный Магне В6 форте – 618,43 мг соли в форме цитрата, что соответствует 100 мг элементарного

магния + витамин В6 10 мг по 3–4 таблетки в сутки, разделенные на 2–3 приема.

■ Ампульная форма Магне В6 раствора для приема внутрь содержит магния лактат и магния пидолат, что соответствует 100 мг элементарного магния + витамин В6 10 мг по 3–4 ампулы в день в 2–3 приема (растворить в ½ стакана воды).

Обычно продолжительность курса составляет 1 месяц, но по решению врача может быть увеличена (до полного исчезновения симптомов).

Раннее применение комбинации органических солей магния и пиридоксина способствует устранению полипрагматии за счет отсутствия в последующем необходимости одновременного приема нескольких лекарственных средств – ведь своевременное восполнение дефицита магния позволяет предотвратить развитие акушерско-гинекологической патологии [27].

**Эффективность применения препаратов магния для приема внутрь (обзор метаанализов базы данных Кокрановского сообщества).** Всего проанализировано исследований с участием более 11 000 женщин.

**5 исследований, 352 беременные [38]:** прием органических солей магния при судорогах в ногах в течение 3 недель приводил к значимому уменьшению или исчезновению судорог ног у 65,5% беременных (при использовании плацебо – у 5,7%).

**7 исследований, 2 689 беременных [39]:** прием магния до 25-й недели беременности (по сравнению с плацебо) приводил к снижению риска осложнений: преждевременных родов – на 27% (ОР = 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94); рождения детей с низкой массой тела – на 33% (ОР = 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96); госпитализации – на 34% (ОР = 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89); угрозы прерывания беременности – на 62% (ОР = 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90).

**Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин В6), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются, а частота дефицита витамина В6 аналогична дефициту магния**

В резолюции Международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве (2015) [27] рекомендуется также принимать меры по информированию пациентов о симптомах магниевых дефицита, необходимости своевременного выявления и лечения дефицита магния; включать в программу прегравидарной подготовки коррекцию нутриентной недостаточности, особенно магниевой; координировать создание тематических блоков образовательных семинаров в рамках непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов с включением информации о необходимости обеспечения нутритивной поддержки органическими солями магния для обеспечения нормального течения беременности.

# Магний — женский минерал №1\*

Устранение дефицита магния способствует

Уменьшению симптомов предменструального синдрома

- раздражительность • депрессии
- головные боли • отечность
- боли внизу живота<sup>1</sup>



Уменьшению риска прерывания беременности и преэклампсии

- нормализация тонуса матки
- улучшение маточно-плацентарного кровообращения
- предупреждение эндотелиальной дисфункции<sup>2</sup>

Коррекции психовегетативных расстройств при климактерическом синдроме<sup>3</sup>

Магне В<sub>6</sub><sup>®</sup> показан для устранения дефицита магния<sup>4, 5</sup>



Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух\*\*.



Рег.уд. МЗ РФ П №013203/01, Рег.уд. ЛСР-007053/09 от 07.09.2009

\*Тетуравили Н.К. Магний: Женский минерал №1. Ждем ребенка. 12. М, 2010. Акарачкова Е.С. Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин. Проблемы женского здоровья, № 3, том 2, 2007, стр.67

\*\*В отличие от формы приема Магне В<sub>6</sub> №50

<sup>1</sup>Прилепская В. Н. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М, Гинекология Т5/№ 2, 2003. <sup>2</sup>Кошелева Н. Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод, рекомендации. С. Петербург, 2007, 36 стр. <sup>3</sup>Сметник В. П. и соавт. Магне В<sub>6</sub> в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека, 2004, стр. 15. <sup>4</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В<sub>6</sub>. <sup>5</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В<sub>6</sub> форте.

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В<sub>6</sub>.** Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат\*\* — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат\*\* — 186,00 мг, магния гидрофосфат\*\*\* — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. \*Эквивалентно содержанию магния (Mg++) 40мг. \*\*Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы-изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), однократный прием леводопы. **С осторожностью:** при умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период кормления грудью.** Препарат Магне В<sub>6</sub> может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период беременности и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 2-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния (и 1 ампула, 1-4 ампулы). Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прервать сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадлежащее вещество ампулы с Магне В<sub>6</sub> не требует использования иглы. Чтобы отпустить ампулу, возьмите ее за кончик, предельно поворачивая ее вокруг себя, и отложите ее резким движением. **Побочное действие.** **Нарушения со стороны иммунной системы:** аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** **Симптомы.** При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. **Симптомы передозировки,** выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме: угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания; анурический синдром. **Лечение.** Регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим мониторинг или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с леводопой. **Рекомендуемые комбинации:** одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшить всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В<sub>6</sub>, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклина. **Особые указания.** Препарат в форме таблеток предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста (старше 1 года) рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь.

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В<sub>6</sub> форте.** Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния гидрофосфат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствует уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (для раствора) и до 1 года (для таблеток), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), однократный прием леводопы (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (степень развития гипермагниемии). **Применение при беременности и в период кормления грудью.** Препарат Магне В<sub>6</sub> форте может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прервать кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/сутки (0,4-1,2 ампулы/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** **Нарушения со стороны иммунной системы:** аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** **Симптомы.** При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. **Симптомы передозировки,** выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме: угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания; анурический синдром. **Лечение.** Регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с леводопой. **Рекомендуемые комбинации:** одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшить всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В<sub>6</sub> форте, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклина. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.



АО Санофи Россия, 125009, Москва, ул. Тверская, 22.  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**Заключение.** Таким образом, к настоящему времени собрана значительная доказательная база роли магниевого дефицита, который может развиваться при беременности даже у практически здоровых женщин при его недостаточной нутриентной дотации, в ухудшении общего состояния и развитии акушерских осложнений. Современный уровень знаний и диагностических возможностей диктует необходимость и дает возможность проведения профилактических мер по предотвращению дефицита магния как на этапе подготовки к беременно-

сти, так и во время гестации, начиная с самых ранних ее сроков, что позволяет оптимизировать течение и исход беременности. Помимо эффективности действия, крайне важными свойствами препаратов для восполнения дефицита магния являются их безопасность и биодоступность содержащегося в них магния. Следовательно, и в настоящее время по-прежнему актуальным является определение оптимальных путей коррекции дефицита и активной профилактики осложнений, связанных с магнидефицитными состояниями.



## ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG. Nutrition During Pregnancy. FAQ001, April 2015. 3 p. Electronic resource. Access mode: <https://www.acog.org/>.
2. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*, 2001 Dec, 14(4): 283-90.
3. Сидельникова В.М. Применение препарата Магне В6 в клинике невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*, 2002, 6: 47-48.
4. Serra MJ, Baird JD, Dale T et al. Effects of magnesium ions on the stabilization of RNA oligomers of defined structures. *RNA*, 2002, 8: 307-323.
5. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res*, 2001 Apr 18, 475(1-2): 113-21.
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин. Основы знаний. М., 2006: 234 с.
7. Хейфлик Л. В кн.: Молекулы и клетки. Вып. 7. М.: «Мир», 1982: 134–148.
8. Altura BM, Shah NC, Jiang XC et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1): 86-92.
9. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией. *Ремедиум*. 2014. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/>.
10. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО. Пособие для врачей под ред. В.М. Сидельниковой. М., 2006. 124 с.
11. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с.
12. Воронцов И.М. Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщин при подготовке к беременности и при ее врачебном мониторинге. *Педиатрия*, 1999, 5: 87–92.
13. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. Влияние препарата Магне В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. *Клиническая фармакология и терапия*, 2000, 5: 31–34.
14. Bruno V. Antidegenerativ effects of Mg<sup>2+</sup>-valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct. Neurol.*, 1995, 10(3): 121-130.
15. Schlegel RN, Cuffe JS, Moritz KM, Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*, 2015 Jul, 36(7): 750-8.
16. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2257-66.
17. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ*, 2011, 343: d6423.
18. Hron G, Lombardi R, Eichinger S, Lecchi A, Kyrle PA, Cattaneo M. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica September*, 2007, 92: 1250-1253.
19. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. Изд. 3-е, перераб. и доп. М., 2007. 72 с.
20. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*, 2014, 4: 33-40.
21. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобова Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;5(11): 25–34.
22. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*, 2008, 8(6): 20-28.
23. Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве. *РМЖ*, 2012, 17: 867.
24. Николаева Л.Б., Макацария А.Д., Шестопалова Е.А., Просветова А.А. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности. *Акушерство и гинекология*, 2013, 11: 79-82.
- 245 Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009, 109(11): 107–111.
26. Gunther T. The biochemical function of Mg<sup>2+</sup> in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes. Res.*, 2010, 23(1): 5–18.
27. Резолюция III международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология*, 2015, 12: 153.
28. Магния сульфат (Magnesium sulfate): инструкция по применению. РЛС. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>.
29. Магния хлорида гексагидрат (Magnesium chloride hexahydrate): инструкция по применению. РЛС. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>.
30. Магне В6® (Magne В6®): инструкция по применению. РЛС. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>.
31. Terrone DA, Rinehart BK, Kimmel ES et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182(6): 1477–1482.
32. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*, 2006 Oct, 108(4): 986-9.
33. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2004 Oct, 33(6 Pt 1): 510-7.
34. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, 2014, 7(2): 23-32.
35. Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*, 2014, 2: 70-77.
36. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сонина Н.П., др. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани. *Гинекология*, 2013, 15(5): 76-82.
37. Нормы физиологических потребностей пищевых веществ для различных групп населения Российской Федерации. МР2.3.1.2432-08. М., 2008. 41 с.
38. Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, Issue 1. Art. No.:CD000121.
39. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 4: CD000937.

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВАДРИВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ

## ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Папилломавирусная инфекция представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. На данный момент существует единственный способ эффективного предотвращения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) – вакцинопрофилактика. Имеющиеся вакцины предотвращают большинство случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что может значительно снизить финансовое бремя этой инфекции. В статье проведена оценка экономического и демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Российской Федерации, а также определено возможное снижение этого бремени при своевременной вакцинации девочек квадριвалентной вакциной.

**Ключевые слова:** папилломарвирусная инфекция, вакцинация, экономическое бремя, демографическое бремя, квадριвалентная вакцина, Гардасил.

I.A. DYAKOV, PhD in biology, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccine and Serums, Moscow  
PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY OF QUADRIVALENT VACCINE TO PREVENT HPV-ASSOCIATED DISEASES

Human papilloma virus (HPV) infection is a major challenge to modern health care. At the moment there is only one way to effectively prevent diseases associated with HPV. There is vaccination. The available vaccines prevent most cases of HPV-associated diseases and can significantly reduce the financial burden of this infection. The article evaluated the economic and demographic burden of HPV-associated diseases in the Russian Federation, and also identifies the possible reduction of this burden with timely vaccination of girls by quadrivalent vaccine.

**Keywords:** human papilloma virus infection, vaccination, economic and demographic burden, quadrivalent vaccine, Gardasil.

Папилломавирусная инфекция представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн случаев. Для ВПЧ-инфекции характерно большое разнообразие клинических проявлений, обусловленное существованием большого числа вариантов вируса, различающихся по онкогенности и тяжести вызываемых заболеваний. К наиболее распространенным проявлениям папилломавирусной инфекции относят аногенитальные бородавки, цервикальные интраэпителиальные неоплазии (III), рак шейки матки (РШМ), рак вульвы и влагалища. Также ВПЧ является одной из основных причин рака полового члена, анального рака, орофарингеального рака. При этом более 30% ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований ассоциированы с вирусами 16-го и 18-го типов [5]. РШМ составляет 93,5% всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей, причем более 70% случаев этого заболевания вызваны ВПЧ того же 16-го и 18-го типов. Злокачественные образования, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией, характеризуются высокой летальностью и, поражая репродуктивные органы, могут приводить к потере репродуктивной способности (в частности, как один из исходов).

Другие 2 варианта ВПЧ – 6 и 11 – вызывают 9,3% рака влагалища и до 90% случаев аногенитальных кондилом, что значительно снижает качество жизни инфицированных ВПЧ и представляет опасность при беременности, т.к. вертикальный путь передачи ВПЧ провоцирует респираторный папилломатоз у новорожденных.

К сожалению, отсутствуют специфические методы лечения ВПЧ-инфекции, позволяющие элиминировать вирус из организма. На данный момент существует единственный способ эффективного предотвращения ВПЧ-ассоциированных заболеваний – вакцинопрофилактика. В частности, в настоящее время доступна бивалентная (16, 18 серотипы ВПЧ) и квадριвалентная вакцина (6, 11, 16, 18 серотипы ВПЧ). Нужно отметить, что поскольку ВПЧ передается преимущественно половым путем, вакцинацию рекомендуется проводить до начала половой жизни.

В настоящее время вакцинация против ВПЧ пока не включена в Национальный календарь профилактических прививок России, но существуют предпосылки включения, связанные с клиническим бременем заболевания и рекомендациями ВОЗ. В связи с этим представляется актуальной оценка финансового бремени ВПЧ-инфекции в невакцинированной популяции и сопостав-

**Таблица 1. Доля заболеваний, обусловленная вирусами папилломы человека**

	Рак полового члена	Респират. папилломатоз	Аногенитальные кондиломы	Рак влагалища	РШМ	Рак вульвы	Анальный рак	Орофарингеальный рак
ВПЧ 6/11	5%	90%	90%	9,3%	0%	0%	0%	0%
ВПЧ 16/18	37,5%	0%	0%	70%	70%	40–50%	80%	20–40%

ление его с таковым среди пациентов, своевременно получивших прививку, что и стало целью настоящей работы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При оценке финансового бремени учитывались следующие компоненты затрат:

- затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний,
- затраты на оплату временной нетрудоспособности (больничного листа), связанной с ВПЧ-ассоциированным заболеванием,
- потери ВВП по причине невыхода на работу в случае заболевания пациента или его смерти.

**В настоящее время вакцинация против ВПЧ пока не включена в Национальный календарь профилактических прививок России, но существуют предпосылки включения, связанные с клиническим бременем заболевания и рекомендациями ВОЗ**

Данные по частоте встречаемости ВПЧ-ассоциированных заболеваний были взяты из последних отечественных и зарубежных исследований.

Для оценки затрат на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний (за исключением аногенитальных кондилом) использовали стоимость лечения 1 завершенного случая согласно тарифному соглашению ОМС по Москве за 2016 г. [3]. Поскольку лечение аногенитальных кондилом не входит в перечень услуг, оплачиваемых из средств фонда ОМС, затраты на лечение аногенитальных кондилом рассчитывали на основании данных портала <http://www.krasotaimedicina.ru/>, агрегирующего данные по стоимости терапии заболеваний в медицинских учреждениях Москвы. Поскольку аногенитальные кондиломы являются рецидивирующим заболеванием, при расчете затрат учитывали, что при их удалении может потребоваться более 1 процедуры.

Затраты на оплату временной нетрудоспособности рассчитывали с помощью онлайн-приложения «Калькулятор больничных от Контур. Бухгалтерии» [6] из расчета средней заработной платы в 2013–2014 гг.

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, средний размер оплаты труда в 2013 г. составлял 29 792 руб. в месяц, в 2014 г. – 29 960 руб. в

месяц и в 2015 г. – 32 611 руб. Размер недополученного ВВП рассчитывали по формуле:

$$C_{уввп} = N_{вут} \times C_{ввп} / N_{раб} / N_{дней},$$

где  $C_{уввп}$  – недополученный (упущенный) вклад в ВВП в результате невыходов работников на работу;  $N_{вут}$  – число дней временной нетрудоспособности в связи с болезнью, дни;  $C_{ввп}$  – годовой ВВП, руб.;  $N_{раб}$  – число занятых (работающих), чел.;  $N_{дней}$  – число рабочих дней в году.

Статистические данные по размеру ВВП, численности населения РФ, размеру заработной платы были взяты с официального сайта Федеральной службы государственной статистики РФ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Финансовое бремя ВПЧ-инфекции в невакцинированной популяции*

При определении финансового бремени ВПЧ-инфекции было необходимо оценить частоту встречаемости ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Так, согласно данным А.А. Костина [2], ВПЧ разных типов являются причиной следующих онкологических заболеваний (табл. 1). При проведении расчетов учитывали данные по раку шейки матки, раку вульвы, раку влагалища, анальному раку, аногенитальным бородавкам и цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

При проведении расчетов использовали данные Костина А.А. [2] о частоте выявления новых случаев рака

**Таблица 2. ВПЧ-ассоциированная заболеваемость за год (впервые выявленные случаи, грубый показатель на 100 тыс. населения)**

Заболевание	Заболеваемость на 100 тыс.
РШМ	20,6
Рак вульвы	2,4
Рак влагалища	0,6
Анальный рак	0,8626
Аногенитальные кондиломы	120,5
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	
CIN I	37,3
CIN II	30,5
CIN III	14,6

**Таблица 3. Стоимость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний \***

Заболевание/манипуляция	Стоимость, руб.
Рак влагалища	50 767
РШМ	
Хирургическое лечение	78 000
Химиотерапия	8 235
Рак вульвы	50 767
Анальный рак	171 000
Аногенитальные кондиломы	
Лечение папилломавирусной инфекции у женщин	20 127
Удаление кондилом	2 512

\* Данные согласно тарифному соглашению ОМС по Москве за 2016 г., за исключением стоимости терапии аногенитальных кондилом (папилломавирусной инфекции у женщин), которые были взяты как средняя стоимость по клиникам Москвы.

(за 2014 г.); заболеваемость CIN оценивали по среднему многолетнему показателю за 2002–2012 гг. [1]. Данные по частоте заболеваемости приведены в *таблице 2*. Исходя из этих данных рассчитывались затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

При расчете затрат на лечение аногенитальных кондилом учитывали стоимость терапии папилломавирусной инфекции и стоимость удаления кондилом. Было сделано допущение, что женщины получают терапию папилломавирусной инфекции вместе с удалением кондилом. Для расчетов использовали среднюю стоимость указанных процедур у женщин по клиникам Москвы согласно данным портала <http://www.krasotaimedicina.ru/>. В *таблице 3* приведена стоимость перечисленных медицинских услуг.

Согласно данным отечественных исследователей [2], в Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными кондиломами в 2014 г. составил 21,8: 100 000 населения, при этом у лиц в возрасте старше 18 лет – 25,9 случаев на 100 000 населения. Однако данные показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок, т. к. часть пациентов обращается в коммерческие медицинские центры. В связи с этим для расчетов были приняты усредненные мировые значения: 194,5 случая на 100 000 населения и средний ежегодный

уровень выявляемости новых случаев аногенитальных бородавок – 137 случаев на 100 000 населения среди мужчин и 120,5 случаев на 100 000 населения среди женщин. Поскольку основным контингентом, страдающим от ВПЧ-инфекции, являются женщины, для расчетов был взят показатель заболеваемости – 120,5:100 000 (*табл. 2*).

Поскольку аногенитальные кондиломы являются рецидивирующим заболеванием, при расчете затрат необходимо было учесть, что при их удалении может потребоваться более 1 процедуры. С этой целью использовали данные работы Е.В. Файзуллиной (2009) [4], согласно которым из 650 пациенток кондиломы были локализованы на влагалище у 2,6% пациенток, вульве – у 23,6%, влагалище и вульве – у 39,7%, влагалище и больших половых губах – у 19,4%, влагалище, вульве и больших половых губах – у 11,7%. В *таблице 4* указано число сеансов удаления кондилом для каждой из этих групп. При проведении расчетов было принято, что указанный объем терапии пациентки получают 1 раз в год.

Отдельно проводился расчет затрат на терапию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), называемой также дисплазией шейки матки. В *таблице 5* приведены медицинские услуги, которые могут понадобиться пациенткам с выявленной CIN, и их стоимость (средняя стоимость по клиникам Москвы по данным портала <http://www.krasotaimedicina.ru/>).

**Согласно данным отечественных исследователей, в Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными кондиломами в 2014 г. составил 21,8 : 100 000 населения, при этом у лиц в возрасте старше 18 лет – 25,9 случая на 100 000 населения**

Объем вмешательства зависит от стадии CIN. Так, при проведении расчетов учитывали, что всем пациенткам с подозрением на CIN будет проведена консультация гинеколога первичная, консультация гинеколога повторная (по числу повторных визитов), УЗИ органов малого таза, бактериологический посев на флору с антибиотикограммой у женщин, цитология соскоба шейки матки (пап-тест), биопсия шейки матки, гистология биоптата женских половых органов, кольпоскопия (простая или видеоколь-

**Таблица 4. Число сеансов удаления аногенитальных кондилом у пациенток в зависимости от их локализации**

Локализация кондилом	Распределение пациентов по числу потребовавшихся сеансов удаления кондилом, %			
	1 сеанс	2 сеанса	3 сеанса	Более 3 сеансов (5)
Влагалище	41,2	58,8	0	0
Вульва	69,9	23,7	6,4	0
Влагалище + вульва	45,7	43,4	9,7	1,2
Влагалище + большие половые губы	10,3	61,1	23,0	5,6
Влагалище + вульва + большие половые губы	0,0	30,3	53,9	15,8

**Таблица 5. Медицинские услуги, оказываемые пациенткам с CIN (средняя стоимость по клиникам Москвы согласно ресурсу <http://www.krasotaimedicina.ru/>)**

Услуги	Стоимость услуги, руб.
Консультация гинеколога	1 773
УЗИ органов малого таза трансабдоминально	1 509
Консультация гинеколога повторная	1 336
Бак. посев на флору с антибиотикограммой у женщин	1 045
Цитология соскоба шейки матки (пап-тест)	1 019
Биопсия шейки матки	2 977
Гистология биоптата женских половых органов	2 198
Кольпоскопия простая	1 205
Видеокольпоскопия	1 887
Составление плана лечения по результатам обследования	1 685
ПЦР-диагностика ВПЧ с типированием	1 001
Высокая ампутация шейки матки	24 343
Конусовидная ампутация шейки матки	23 323

поскопия – при проведении расчетов взята средняя стоимость), составление плана лечения по результатам обследования, ПЦР-диагностика ВПЧ с типированием и лечение папилломавирусной инфекции у женщин.

При стадии CIN I преимущественно выбирают выжидательную тактику, поскольку заболевание может спонтанно регрессировать. В этом случае пациентки получают лечение папилломавирусной инфекции и ежеквартальное обследование с проведением цитологического исследования соскоба шейки матки до получения 3 отрицательных результатов теста, т. е. помимо первичного посещения – минимум 3 консультации гинеколога с проведением кольпоскопии и постановкой цитологического теста.

**Лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний ежегодно будет требовать 7,35 млн рублей на 100 тыс. населения**

В случае CIN II пациентки будут получать такие же процедуры, что и при CIN I. Однако примерно в 22% случаев CIN II может переходить в CIN III. При проведении расчетов было принято, что этим пациенткам потребуется конусовидная ампутация шейки матки, позволяющая сохранить репродуктивную функцию.

При стадии CIN III потребуется высокая ампутация шейки матки с потерей репродуктивной функции. Первый контроль излеченности CIN проводится спустя 3–4 месяца после хирургического лечения. При этом проводят

**Таблица 6. Затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний в год на 100 тыс. населения**

Заболевание	Затраты, руб.
РШМ	1 776 441
Рак вульвы	121 841
Рак влагалища	30 460
Анальный рак	147 505
Аногенитальные кондиломы	2 972 888
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	2 309 708
Суммарно	7 358 843

цитологическое исследование с последующими ежеквартальными повторами в течение года. Таким образом, пациенткам с CIN III потребуются дополнительно минимум 3 консультации гинеколога с проведением кольпоскопии и постановкой цитологического теста.

Суммируя приведенные выше данные были рассчитаны затраты на терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний (табл. 6).

**Суммируя затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний и потери ВВП в результате временной нетрудоспособности или смерти пациенток, определен объем финансовых потерь на 100 тыс. человек в год, которые составили 22,6 млн руб. в год**

Таким образом, лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний ежегодно будет требовать 7,35 млн рублей на 100 тыс. населения.

При оценке размера недополученного ВВП и затрат на оплату временной нетрудоспособности учитывали среднюю продолжительность нетрудоспособности согласно медико-социальной экспертизе, которая составила для рака шейки матки, рака вульвы и анального рака – 80 дней и для рака влагалища – 60 дней. При расчете размера недополученного ВВП по методике, приведенной в материалах и методах, один день, сопряженный с невыходом на работу, приведет к недополучению 4 272 руб., по данным на 2015 г. При этом размер оплаты больничного составит 875,47 руб. в сутки.

Нужно также учитывать, что ВПЧ-ассоциированные онкологические заболевания связаны с достаточно высокой смертностью среди больных – 15–25%. Для расчетов использовали среднюю летальность – 20%. Согласно трудовому календарю в году насчитывается 247 рабочих дней, в связи с чем при летальном исходе недополученный объем ВВП за следующий год составит 1 055 184 руб.

Исходя из этого были рассчитаны финансовые потери, ассоциированные с невыходом пациенток на работу или смертью по причине ВПЧ-ассоциированной инфекции.

Суммируя затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний и потери ВВП в результате временной нетрудоспособности или смерти пациенток, определен объем финансовых потерь, **которые составили 22,6 млн руб. на 100 тыс. человек в год**.

**Более чем 65% случаев РШМ, а также злокачественные новообразования вульвы и влагалища развиваются у пациенток в возрасте 15–59 лет, т. е. захватывают репродуктивный период и негативно влияют на демографические показатели**

На 1 января 2016 г. в России насчитывалось 146,5 млн человек. Таким образом, в масштабах страны финансовое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний может составлять порядка 33,1 млрд рублей в год (рис.). Своевременная вакцинация могла бы существенно снизить ежегодное бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний на бюджет. При отсутствии статистических данных о распространенности ВПЧ-ассоциированных заболеваний по отдельным регионам РФ, показатель финансовых потерь в 22,6 млн на 100 тыс. населения может быть экстраполирован на регионы Российской Федерации.

*Финансовое бремя ВПЧ-инфекции на фоне вакцинации квадринагентной вакциной*

Для оценки снижения затрат, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией за счет вакцинации, использовали данные по эффективности квадринагентной вакцины, содержащей 6, 11, 16 и 18 серотипы ВПЧ. Ниже, в *таблице 8*, указан процент случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний, которые могут быть предотвращены в результате вакцинации вакцинами против ВПЧ.

Учитывая приведенные в *таблице 8* данные по эффективности вакцинации, можно рассчитать финансовое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний в вакцинированной популяции, вычитая из итогового финансового

**Рисунок. Диаграмма суммарного финансового бремени ВПЧ-ассоциированных инфекций**



**Таблица 7. Размер недополученного ВВП и затрат на оплату временной нетрудоспособности на 100 тыс. человек**

Причина финансовых потерь	Финансовые потери, руб.
Затраты на оплату временной нетрудоспособности	1 705 416
Размер недополученного ВВП из-за невыхода на работу	8 321 856
Размер недополученного ВВП за следующий год при смерти пациента	5 170 402
Суммарно	15 197 674

**Таблица 8. Доля ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией**

Заболевание	Процент предотвращенных случаев при использовании квадринагентной вакцины, %
Аногенитальные кондиломы	90,0
Рак влагалища	79,3
РШМ	70,0
Рак вульвы	40,0–50,0
Анальный рак	80,0
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	90,0
Предотвращенный процент дней нетрудоспособности	68,1
Предотвращенные летальные исходы	67,3

бремени ВПЧ-ассоциированных инфекций (рис.) затраты, которых удастся избежать, предотвратив развитие ВПЧ-ассоциированных заболеваний с помощью вакцинации. Результаты расчетов представлены в *таблице 9*.

Таким образом, вакцинация квадринагентной вакциной против ВПЧ при максимальном охвате когорты девочек-подростков позволит снизить финансовое бремя в масштабах страны на 24,2 млрд, или на 16,5 млн в пересчете на 100 тыс. населения в год (в ценах 2015 г.).

*Демографическое бремя папилломавирусной инфекции*

Поскольку в более чем 65% случаев РШМ, а также злокачественные новообразования вульвы и влагалища развиваются у пациенток в возрасте 15–59 лет, т. е. захватывают репродуктивный период и негативно влияют на демографические показатели.

Согласно статистическим данным, в России в среднем приходится 1,46 детей на 1 женщину. Таким образом, смерть пациенток в результате ВПЧ-ассоциированных заболеваний может привести к снижению рождаемости. Дополнительный вклад в этот трагический показатель может внести потеря репродуктивной способности пациентками в результате хирургического

**Таблица 9. Финансовое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией**

Критерий	Финансовое бремя ВПЧ на 100 000 населения в год, руб.	Доля ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией квадριвалентной вакциной	Финансовое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией квадριвалентной вакциной на 100 000 населения, руб.	Финансовое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией квадριвалентной вакциной в масштабах всего населения России, руб.
РШМ	1 776 441	90,0%	1 598 797	2 342 237 459
Рак вульвы	121 841	79,3%	96 620	141 548 173
Рак влагалища	30 460	70,0%	21 322	31 236 730
Анальный рак	147 505	40-50%	66 377	97 242 671
Аногенитальные кондиломы	2 972 888	80,0%	2 378 310	3 484 224 736
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	2 309 708	90,0%	2 078 737	3 045 349 998
Затраты на оплату временной нетрудоспособности	1 705 416	68,1%	1 161 388	1 701 433 854
Размер недополученного ВВП по причине невыхода на работу	8 321 856	68,1%	5 667 184	8 302 424 466
Размер недополученного ВВП за следующий год при смерти пациента	5 170 402	67,3%	3 479 681	5 097 732 000
<b>Суммарно</b>	<b>22 556 517</b>		<b>16 548 416</b>	<b>24 243 430 086</b>

лечения CIN III стадии. По данным Т.В. Клинышковой и др. [1], за 2009–2012 гг. в среднем 83,5% случаев CIN были выявлены у женщин 18–50 лет. При распространенности CIN III у 14,6:100 000 женщин можно ожидать потерю репродуктивной способности вследствие CIN III у 12,2:100 000 женщин.

**Вакцинация квадριвалентной вакциной против ВПЧ при максимальном охвате когорты девочек-подростков позволит снизить финансовое бремя в масштабах страны на 24,2 млрд, или на 16,5 млн в пересчете на 100 тыс. населения в год (в ценах 2015 г.)**

На январь 2016 г. в России насчитывалось 49,5 млн женщин в возрасте 15–59 лет. Таким образом, можно рассчитать число детей, которые могли бы быть рождены женщинами в случае предотвращения их смерти или утраты репродуктивной способности при своевременно проведенной вакцинопрофилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний (табл. 10).

Своевременная вакцинация могла бы увеличить рождаемость в России более чем на 20 тыс. детей, что составляет 62,5% естественного прироста населения России, зарегистрированного в 2015 г. (32 038 человек).

**Таблица 10. Число детей, которые могли бы быть рождены женщинами при предотвращении ВПЧ-ассоциированной смерти в масштабах России**

Невакцинированные	Вакцинированные	Разница
26 521	6 504	20 017

Таким образом, вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний может иметь не только клинический, социально-экономический, но и демографический эффект.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Самосудова И.Б. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения Омска (по материалам выборочного исследования). *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2013, 13(4): 13-17.
- Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования и практика в медицине*, 2016, 3(1): 66-78.
- Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г.
- Файзуллина Е.В. Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения на проблему. *Практическая медицина*, 2009, 5(37).
- Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. *Vestn Dermatol Venerol* 2009; 5: 49-55.
- www.b-kontur.ru/profi/calculator-sick#\_.

# ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА

Аденома предстательной железы – полиэтиологичное заболевание, проявляющееся увеличением размеров предстательной железы и нарушением мочеиспускания. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) достаточно широко распространена, многие исследователи говорят о неизбежности этого состояния у мужчин, тем не менее увеличение предстательной железы не всегда проявляется клинически. Большинство пациентов, страдающих ДГПЖ, долгое время ничего не беспокоит. В зависимости от выраженности клинических проявлений пациентам может быть предложено динамическое наблюдение, медикаментозная терапия или оперативное лечение. Анализ существующей литературы показал возможность эффективного применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) не только при лечении эректильной дисфункции (ЭД), но и в терапии симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Единственным препаратом из группы ингибиторов ФДЭ-5, зарегистрированных для лечения СНМП при ДГПЖ, является тадалафил, применение которого в равных долях проявляется снижением выраженности умеренных и тяжелых симптомов накопления и опорожнения у мужчин как с эректильной дисфункцией, так и без нее.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, симптомы нижних мочевых путей, тадалафил.

A.O. VASILIEV, A.V. GOVOROV, G.R. KASYAN, MD, Prof., D.Y. PUSHKAR, MD, Prof.  
Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University of the Ministry of Health of Russia  
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: A POSSIBILITY TO USE TYPE 5 PHOSPHOESTERASE INHIBITORS

Prostate adenoma is a polygenic disease manifested by enlargement of the prostate gland and impaired urination. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is quite common, many researchers say about the inevitability of this condition in men, however, prostate enlargement is not always evident clinically. The majority of patients suffering from BPH have no complaints for a long time. Depending on severity of clinical manifestations, patients may be offered dynamic follow-up, medical therapy or surgical treatment. Analysis of the existing literature has shown a possibility of effective use of Type 5 phosphodiesterase inhibitors (PDE-5) not only in the treatment of erectile dysfunction (ED) but also in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in patients with benign prostatic hyperplasia. The only drug of the PDE-5 inhibitors group registered for treatment of LUTS in BPH is tadalafil use of which in equal shares is manifested by reduced severity of moderate and severe symptoms of accumulation and discharge in men with erectile dysfunction and not affected by it.

**Keywords:** benign prostatic hyperplasia, treatment, Type 5 phosphodiesterase inhibitors, lower urinary tract symptoms, tadalafil.

## ВВЕДЕНИЕ

Расстройства мочеиспускания при ДГПЖ могут быть разделены на три категории:

1. *симптомы нарушения мочеиспускания фазы накопления, проявляющиеся:*
  - увеличением частоты мочеиспусканий;
  - императивными позывами;
  - необходимостью мочиться в ночные часы (ноктурия);
  - инконтиненцией.
2. *симптомы нарушения мочеиспускания фазы опорожнения, проявляющиеся:*
  - необходимостью натуживаться в начале мочеиспускания;
  - вялой/прерывистой струей мочи;
  - разбрызгиванием струи мочи;
  - задержкой начала мочеиспускания;

- капельным окончанием мочеиспускания.
3. *постмиктурические симптомы, проявляющиеся:*
    - ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря;
    - подкапыванием мочи после мочеиспускания.
- Перечисленные симптомы не являются строго специфичными для гиперплазии простаты и могут встречаться при многих других заболеваниях (рис. 1).
- Перед назначением лечения важно определить степень тяжести симптомов. В зависимости от значений суммарного балла Международного индекса симптомов при заболевании простаты (шкала IPSS – International Prostate Symptom Score) все симптомы при ДГПЖ могут быть классифицированы на:
- легкие – от 0 до 7 баллов;
  - умеренные от 8 до 19 баллов;
  - выраженные от 20 до 35 баллов.

**Рисунок 1.** Причины симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [1]



Пациентам с незначительной симптоматикой может быть предложено **динамическое наблюдение**, включающее рекомендации по изменению образа жизни или поведенческую терапию (уменьшение потребления жидкости перед сном, режим мочеиспускания, коррекцию сопутствующей медикаментозной терапии и т. д.), контроль анализов крови и мочи, простат-специфического антигена (ПСА), проведение ультразвукового исследования (УЗИ) и урофлоуметрии каждые 6–12 месяцев.

**Пациентам с начальными проявлениями нарушения мочеиспускания, относительными и абсолютными противопоказаниями к оперативному лечению, а также пациентам, отказавшимся от оперативного лечения, показано проведение медикаментозной терапии**

Пациентам с начальными проявлениями нарушения мочеиспускания, относительными и абсолютными противопоказаниями к оперативному лечению, а также пациентам, отказавшимся от оперативного лечения, показано проведение **медикаментозной терапии**. Причем, учитывая прогрессирующий характер гиперплазии, медикаментозную терапию следует проводить длительный период времени. Перечень лекарственных препаратов для медикаментозной терапии СНМП у пациентов с ДГПЖ представлен в *таблице 1* [1].

**Оперативное лечение** показано пациентам с выраженной симптоматикой, вовлечением в процесс верхних мочевых путей, у которых имеются противопоказания к назначению медикаментозной терапии, или последняя не дает желаемого эффекта. Цель любого оперативного лечения при ДГПЖ – устранение обструкции на уровне простатического отдела мочеиспускательного канала.

Современное развитие медицинских технологий способствует раннему выявлению ДГПЖ и, как следствие, раннему началу медикаментозной терапии, а при необхо-

димости – оперативному лечению (*рис. 2*), что позволяет избежать серьезных осложнений.

Согласно Guidelines Европейской Ассоциации урологов 2016 г., из всех селективных пероральных ингибиторов ФДЭ-5, прошедших клинические испытания в группе мужчин с СНМП, только тадалафил (5 мг однократно) был рекомендован для лечения СНМП у мужчин.

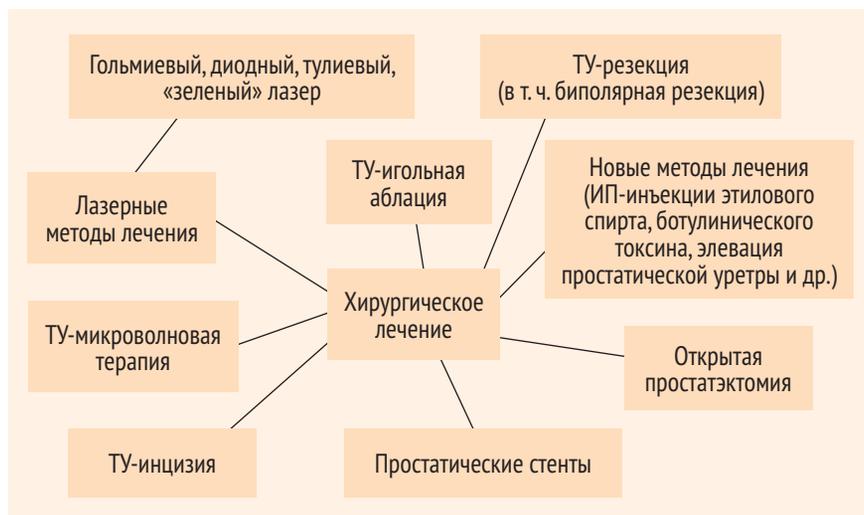
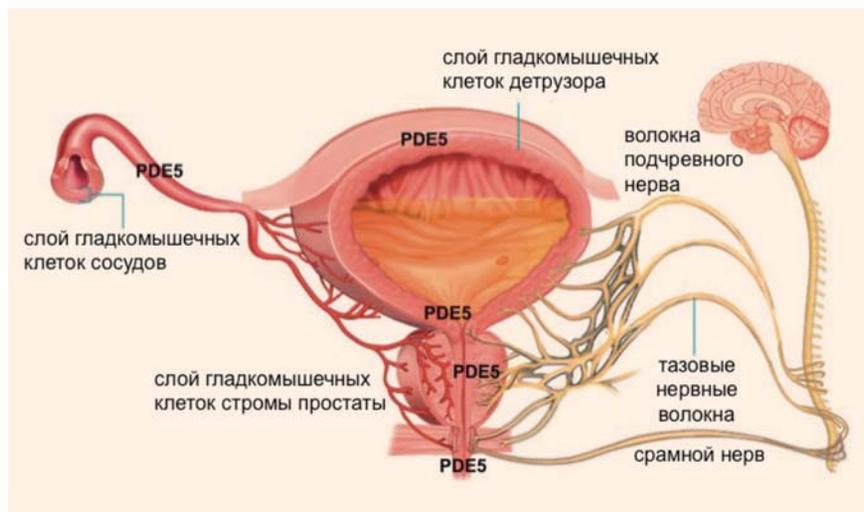
**Цель исследования.** Провести обзор существующих данных по оценке эффективности использования препарата тадалафил в клинической практике у пациентов с СНМП.

**Материалы и методы.** Были проанализированы источники в англоязычной литературе, поиск которых проводился по базам данных Cochrane Library's, Medline (PubMed, BioMedNet), Scopus и Biosis, используя ключевые слова «tadalafil», «tadalafil BPH», «lower urinary tract symptoms», «tadalafil LUTS», «Phosphodiesterase 5 inhibitors», «benign prostatic hyperplasia».

**Результаты и обсуждение.** Силденафил был первым эффективным средством для лечения ЭД. В настоящее время существует шесть доступных ингибиторов ФДЭ-5: силденафил (Виагра, Pfizer, New York, USA), варденафил

**Таблица 1.** Лекарственная терапия СНМП у пациентов с ДГПЖ

Фармакологическая группа	Лекарственный препарат
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Антагонисты <math>\alpha_1</math>-адренорецепторов (<math>\alpha_1</math>-блокаторы)</li> <li>+ Ингибиторы <math>5\alpha</math>-редуктазы</li> </ul>	Альфузозин Доксазозин Тамсулозин Теразозин
→ Антагонисты мускариновых рецепторов	Дарифенацин Фезотеродин Оксибутинин Проливерин Солифенацин Толтеродин Троспия хлорид
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	Тадалафил* Силденафил Варденафил
Растительные препараты	<i>Cucurbita pepo</i> (семена тыквы) <i>Hypoxis rooperi</i> (южноафриканское растение) <i>Pygeum africanum</i> (кора африканского сливового дерева) <i>Secale cereale</i> (ржаная пыльца) <i>Serehoa repens</i> (плоды американской карликовой пальмы) <i>Urtica dioica</i> (корень крапивы двудомной)
Десмопрессин – аналог вазопрессина	Десмопрессин
Агонисты $\beta_3$ -адренорецепторов	Мирабегрон
<p>Возможна комбинация <math>\alpha_1</math>-блокаторов с ингибиторами <math>5\alpha</math>-редуктазы и антагонистами мускариновых рецепторов. * Тадалафил 5 мг является единственным лицензированным препаратом из данной группы для лечения пациентов с СНМП.</p>	

**Рисунок 2.** Варианты оперативного лечения гиперплазии предстательной железы**Рисунок 3.** Расположение ФДЭ-5 в нижних отделах мочевых путей [3]

(Левитра, Staxyn, Bayer, West Haven, CT, USA), тадалафил (Сиалис; Lilly, Indianapolis, USA), аванафил (Стендра; VIVUS Inc., CA, USA), уденафил (Зидена; Dong-A PharmTech, South Korea) и mirodenafil (Мвикс; SK Chemical, South Korea), (табл. 2). Несколько ингибиторов ФДЭ-5 находятся

в стадии разработки, в том числе JNJ-10280205, JNJ-10287069, lodenafil и SLX-2101 [2].

К терапии первой линии при лечении пациентов с СНМП/ДГПЖ относят препараты из группы альфа1-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы или их комбинацию. В 2011 г. FDA (Food and Drug Administration, United States) одобрила в качестве терапии пациентов с СНМП и/или ДГПЖ применение тадалафила 5 мг 1 раз в сутки [3, 4]. В Guidelines EAU 2016 г. отмечено, что ежедневное применение тадалафила в дозе 5 мг рекомендовано для терапии СНМП, и что препарат имеет схожую эффективность с альфа1-адреноблокаторами [1].

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 основан на увеличении внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры детрузора, предстательной железы и уретры (рис. 3) [5]. Кроме того, применение ингибиторов ФДЭ-5 может увеличивать кровоснабжение и оксигенацию нижних отделов мочевых путей [6], а также уменьшать хроническое воспаление в предстательной железе и мочевом пузыре [7].

Проведенный анализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) [8] показал, что применение ингибиторов ФДЭ-5 приводит к значительному снижению выраженности сопутствующих СНМП, суммы баллов по шкале IPSS, а также повышению качества жизни и суммарного балла Международного индекса эректильной функции (шкала IIEF – International Index of Erectile Function) (табл. 3).

**Таблица 2.** Фармакокинетические свойства доступных препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5 [1, 5]

Препарат	Дозировка, мг	Рекомендуемая суточная доза, мг	$t_{max}$ , мин	$t_{1/2}$	Эффективность, %	Побочные эффекты
Тадалафил	2,5, 5, 10 и 20	1 x 2,5–20	120	17,5	>65	Гиперемия, боль в спине, миалгия
Силденафил	25, 50 и 100	1 x 25–100	30–60	4–8	>65	Головная боль, гиперемия, диспепсия
Варденафил	2,5, 5, 10 и 20	2 x 10	30–60	4–8	>65	Головная боль, гиперемия, диспепсия
Уденафил	100 и 200	1 x 200	60–90	11–13	>65	Гиперемия, заложенность носа, головная боль
Мироденафил	50 и 100	1 x 100	75	2,5	>65	Гиперемия, головная боль, тошнота, покраснение глаз
Аванафил	50 и 100	2 x 100	30–45	3–5	>65	Головная боль, гиперемия, заложенность носа, назофарингит, боль в спине

Проведенный в 2014 г. X. Wang и соавт. [15] метаанализ, включавший 64 РКИ (28 196 участников), показал, что среди существующих медикаментозных препаратов для лечения СНМП у мужчин именно комбинация альфа1-адреноблокаторов с ингибиторами ФДЭ-5 обеспечивает максимальную эффективность в снижении общего балла IPSS, симптомов накопления и опорожнения, а также повышения максимальной скорости мочеиспускания (рис. 4). Потенциально возможные механизмы действия ингибиторов ФДЭ-5 в лечении СНМП/ДГПЖ показаны на рисунке 5 [2].

Первое исследование по оценке клинической эффективности ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил) в группе мужчин с СНМП, ДГПЖ и ЭД было проведено К. Sairam и соавт. [16] в 2002 г. Спустя 3 месяца после лечения авторами было отмечено снижение суммарного балла по шкале IPSS и увеличение суммарного балла по шкале IIEF. С тех пор эффективность ингибиторов ФДЭ-5 была широко исследована, в частности, у лекарственного препарата тадалафил, различные дозировки которого (2,5; 5; 10 и 20 мг) были также оценены во многих РКИ. Проведенное М. Oelke и соавт. [17] РКИ показало, что в группе больных с СНМП/ДГПЖ, принимавших тадалафил (5 мг ежедневно), удовлетворенность лечением была выше по сравнению с группой больных, ежедневно принимавших тамсулозин (0,4 мг) или плацебо.

Большинство исследований показали, что применение ингибиторов ФДЭ-5 приводит к снижению общего суммарного балла IPSS, симптомов накопления и опорожнения не только в группе больных с СНМП/ДГПЖ, но также в группе больных, перенесших оперативное лечение по поводу рака предстательной железы, являясь в данном случае терапией первой линии [18–20].

## ВЫВОДЫ

Тадалафил 5 мг является единственным одобренным лекарственным препаратом для лечения СНМП у мужчин как с ЭД, так и без нарушения эректильной функции. Сочетанное

**Таблица 3. Эффективность тадалафила 2,5; 5; 10 и 20 мг при СНМП**

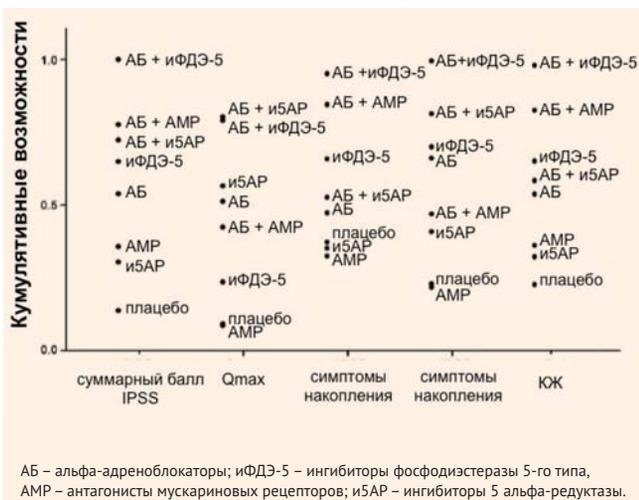
Автор, год	Длительность (нед.)	Препарат, дозировка	Число пациентов	IPSS (%)	Q <sub>max</sub> (мл/сек)	PVR	УД
McVary и соавт. (2007) [9]	12	Плацебо	143	-1,7 (-9,3%)	+0,9	-2,6	1b
		Тадалафил 1 × 5–20 мг/день	138	-3,8 (-21,7%)*	+0,5	+1,4	
Roehrborn и соавт. (2008) [10]	12	Плацебо	211	-2,3 (-13,3%)	+1,2	+4,81	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	208	-3,9 (-22,2%)*	+1,4	+12,1	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	212	-4,9 (-28,2%)*	+1,6	+6,6	
		Тадалафил 1 × 10 мг/день	216	-5,2 (-29,1%)*	+1,6	+10,6	
		Тадалафил 1 × 20 мг/день	209	-5,2 (-30,5%)*	+2,0	-4	
Porst и соавт. (2009) [11]&	12	Плацебо	115	-2,1	+1,9	-6,8	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	113	-3,6*	+1,4	+8,6*	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	117	-4,2*	+1,7	-1,8	
		Тадалафил 1 × 10 мг/день	120	-4,7*	+1,3	+3,8	
		Тадалафил 1 × 20 мг/день	116	-4,7*	+2,0	-14,0	
Egerdie и соавт. (2012) [12]&	12	Плацебо	200	-3,8 (-20,9%)	+1,2	-3,0	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	198	-4,6 (-25,3%)	+1,7*	-8,4	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	208	-6,1* (-33,0%)	+1,6	-2,0	
Yokoyama и соавт. (2012) [13]&	12	Плацебо	154	-3,0 (-17,9%)	+2,2	-1,2	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	151	-4,8* (-28,9%)	+1,6	-0,1	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	155	-4,7* (-27,3%)	+1,3	-2,9	
Oelke и соавт. (2012) [14]&	12	Плацебо	172	-4,2 (-24,1%)	+1,2	-1,2	1b
		Тамсулозин 1 × 0,4 мг/день	168	-5,7* (-33,9%)	+2,2*	-10,2	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	171	-6,3* (-36,6%)	+2,4*	-4,6	
Gacci и соавт. (2012) [8]	6–12	Плацебо	964				1a
		иФДЭ-5 (любой)	2 250	Δ -2,8*	0,0	-α	
		α <sub>1</sub> -блокатор	107				
		α <sub>1</sub> -блокатор + иФДЭ	109	Δ -1,8**	Δ +1,5**		

& В исследование включали пациентов с эректильной дисфункцией и сопутствующими СНМП;

\* статистически значимо по сравнению с плацебо (p < 0,05); статистически значимо по сравнению с исходным значением (p < 0,05); \*\* статистически значимо по сравнению с α-блокатором (p < 0,05).

Q<sub>max</sub> – максимальная скорость мочеиспускания, оцененная при урофлоуметрии; PVR (post-void residual) – объем остаточной мочи; УД – уровень доказательности.

#### Рисунок 4. Влияние совместного применения различных видов пероральных лекарственных средств на максимальную скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), качество жизни (КЖ) и симптомы накопления и опорожнения



применение ингибиторов ФДЭ-5 с альфа-блокаторами является эффективным средством для пациентов с СНМП/ДГПЖ. Таким образом, пациенты, имеющие в анамнезе и СНМП, и ЭД, могут получить максимальную выгоду от применения тадалафила [21]. Проводимые в настоящее время различные фазы доклинических и клинических исследований оценивают возможное применение ингибиторов ФДЭ-5

при других заболеваниях, таких как приапизм, преждевременная эякуляция, болезнь Пейрони, гиперактивный мочевой пузырь, женские сексуальные дисфункции и др.



#### Рисунок 5. Механизмы действия лекарственных препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5



#### ЛИТЕРАТУРА

- European Association of Urology [internet]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2016.pdf>.
- Zhang WH, Zhang XH. Clinical and preclinical treatment of urologic diseases with phosphodiesterase isoenzymes 5 inhibitors: an update Asian. *J Androl*, 2015 Nov 27. doi: 10.4103/1008-682X.167721. [Epub ahead of print].
- Lowe G, Costabile RA. 10-Year analysis of adverse event reports to the Food and Drug Administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors. *J Sex Med*, 2012 Jan, 9(1): 265-270.
- Cantrell MA, Baye J, Vouri S.M. Tadalafil: a phosphodiesterase-5 inhibitor for benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy*, 2013 Jun, 33(6): 639-649.
- Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L, et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013 Mar, 63(3): 506-516.
- Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med*, 2011 Oct, 8(10): 2746-2760.
- Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comeglio P, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate*, 2013 Sep, 73(15): 1391-1402.
- Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2012 May, 61(5): 994-1003.
- McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2007 Apr, 177(4): 1401-1407.
- Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol*, 2008 Oct, 180(4): 1228-1234.
- Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2009 Oct, 56(4): 727-735.
- Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med*, 2012 Jan, 9(1): 271-281.
- Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, Wang CJ, Imaoka T, Morisaki Y, et al. Int Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *J Urol*, 2013 Feb, 20(2): 193-201.
- Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*, 2012 May, 61(5): 917-925.
- Wang X, Wang X, Li S, Meng Z, Liu T, Zhang X. Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*, 2014 Sep 12, 9: e107593.
- Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas T, Boustead G, Hanbury D. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BIU Int*, 2002 Dec, 90: 836-839.
- Oelke M, Giuliano F, Baygani SK, Melby T, Sontag A. Treatment satisfaction with tadalafil or tamsulosin vs placebo in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH): results from a randomised, placebo-controlled study. *BIU Int*, 2014 Oct, 114: 568-575.
- Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2004 Sep, 172: 1036-1041.
- Wang X, Wang X, Liu T, He Q, Wang Y, Zhang X, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS One*, 2014 Mar, 9: e91327.
- Govorov A, Kasyan G, Priymak D, Pushkar D, Sorsaburu S. Tadalafil in the management of lower urinary tract symptoms: a review of the literature and current practices in Russia Cent European. *J Urol*, 2014 Mar, 67: 167-177.
- Tamimi NA, Mincin I, Haughie S, Lamb J, Crossland A, Ellis P, et al. A placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor UK-369,003 for the treatment of men with lower urinary tract symptoms associated with clinical benign prostatic hyperplasia. *BIU Int*, 2010 Sep, 106: 674-680.

# ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4:

## ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Более глубокое понимание патогенеза сахарного диабета 2-го типа, включая постпрандиальный контроль гомеостаза глюкозы, привело к появлению новых стратегий лечения, направленных на преодоление дисфункции панкреатических островков и, в частности, воздействующих на инкретиновые гормоны кишечника. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – один из первых классов пероральных препаратов для лечения сахарного диабета, разработанных целенаправленно как антигипергликемические лекарственные средства. Ингибирование разрушения инкретинового гормона – глюкагоноподобного пептида-1 – оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы (включая как потенцирование индуцированного глюкозой повышения уровня инсулина, так и подавление секреции глюкагона). Низкий риск гипогликемий, отсутствие выраженных побочных эффектов и влияния на массу тела выгодно отличают класс ингибиторов ДПП-4 от других групп пероральных сахароснижающих средств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инкретины, эффективность, безопасность, алоглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин.

N.B. LAZAREVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow Medical University  
DIPEPTIDYL DIPEPTIDASE-4: VIEW OF THE CLINICAL PHARMACOLOGIST

A deeper understanding of the pathogenesis of the 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus, including postprandial control of glucose homeostasis has led to new treatment strategies aimed at overcoming the dysfunction in the pancreatic islets and, in particular, acting on the incretin hormones of the gut. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) are one of the first classes of oral drugs for the treatment of diabetes, developed specifically as antihyperglycemics drugs. The inhibition of the destruction of the incretin hormone -- glucagonoma peptide-1 -- has a positive effect on glucose homeostasis (including potentiation of glucose-induced increase in the level of insulin and suppression of glucagon secretion). Low risk of hypoglycemia, no significant side effects and effect on body weight distinguish the class of DPP-4 inhibitors from other groups of oral hypoglycemic tools.

**Keywords:** 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, incretins, efficiency, safety, alogliptin, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin and linagliptin.

**З**а последние 30 лет отмечен резкий рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), прежде всего в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 10–15 лет число больных этим заболеванием удваивается. В настоящее время, по данным Международной Диабетической Федерации, насчитывается 415 млн людей от 20 до 79 лет больных СД, что составляет 8,8% от всего населения [1]. Большую часть из них составляют больные сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), что, по-видимому, связано с возрастающей урбанизацией, изменением стиля жизни и старением населения [2]. Сахарный диабет 2-го типа – заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением. Обычно фармакотерапия одним препаратом не обеспечивает стойкий контроль гликемии в течение длительного времени. Согласно рекомендациям международных диабетических ассоциаций (Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета), метформин остается препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний и благоприятной переносимости пациентом [3]. Если метформин не может быть использован, должен быть выбран другой препарат для перорального

приема, такой как сульфонилмочевина/глинид, пиоглитазон или ингибитор ДПП-4 [4]. Производные сульфонилмочевины применяются более 60 лет и традиционно считаются препаратами выбора во второй линии терапии в сочетании с метформином при неудовлетворительном контроле гликемии на фоне монотерапии метформином. Однако их применение ассоциируется с рядом нежелательных побочных эффектов, включая повышение риска гипогликемии и увеличение массы тела. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), напротив, более современный класс лекарственных препаратов, первый из которых стал доступен на рынке в 2006 г. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке доступно 11 различных ингибиторов ДПП-4. В Российской Федерации разрешены к медицинскому применению 5 ингибиторов ДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин. Ингибиторы ДПП-4 обладают сходной с препаратами сульфонилмочевины эффективностью в плане улучшения контроля гликемии, однако их прием не сопровождается развитием гипогликемии или увеличением массы тела. Многочисленные анализы клинических исследований, а также недавние масштабные проспектив-

ные исследования сердечно-сосудистой безопасности с участием нескольких тысяч пациентов [5–6] убедительно продемонстрировали, что ингибиторы ДПП-4 обладают благоприятным профилем безопасности, сходным с плацебо. Вот почему применение ингибиторов ДПП-4 стало общепринятой практикой при проведении фармакотерапии СД 2-го типа. Для большинства больных СД 2-го типа ингибиторы ДПП-4 являются препаратами предпочтительного выбора.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Ингибиторы ДПП-4 – один из первых классов пероральных препаратов для лечения сахарного диабета, разработанных целенаправленно как антигипергликемические лекарственные средства. Использование ингибиторов ДПП-4 для лечения СД 2-го типа обосновывается тем, что ингибирование разрушения инкретинового гормона – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – оказывает положительное влияние [7] на гомеостаз глюкозы (включая как потенцирование индуцированного глюкозой повышения уровня инсулина, так и подавление секреции глюкагона [8]). Положительное влияние ГПП-1 на секрецию  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, функцию  $\beta$ -клеток, опорожнение желудка и аппетит было хорошо известно, что способствовало пониманию роли ДПП-4 в метаболизме ГПП-1 и послужило обоснованием для необходимости ингибирования этого фермента с целью повышения концентрации инкретинов и улучшения контроля гликемии.

В настоящее время ингибиторы ДПП-4 включены в клинические рекомендации и терапевтические алгоритмы для контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа: официальное заключение Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, ADA/EASD) [5], алгоритм лечения сахарного диабета Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского общества эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, AACE/ACE) [6, 7] и многочисленные национальные руководства.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ

Ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по своим фармакокинетическим свойствам (табл.). Некоторым присущ длительный период полувыведения (алоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин), что обеспечивает стойкое ингибирование ДПП-4 при приеме один раз в сутки. Другие имеют более короткий период полувыведения (саксаглиптин и вилдаглиптин); однако в то время как вышеперечисленные ингибиторы взаимодействуют с ферментом нековалентно, цианопирролидная единица саксаглиптина и вилдаглиптина обеспечивает ковалентное связывание, что приводит к более длительному связыванию с ферментом, чем можно было бы ожидать на основании длительности периода полувыведения [9, 10]. Последующий гидролиз разрушает ковалентную связь с высвобождением препарата; иногда эти ингибиторы называют медленно диссоциирующими из связи с ферментом или имеющими непроницаемую кинетику связывания. На практике это означает, что, несмотря на период полувыведения <5 часов, саксаглиптин можно применять один раз в сутки, в то время как для вилдаглиптина необходим прием два раза в сутки [11].

**Согласно рекомендациям международных диабетических ассоциаций (Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета), метформин остается препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний и благоприятной переносимости пациентом**

Пути элиминации ингибиторов ДПП-4 также различаются (табл.), что может оказывать влияние на их клиническое использование. Алоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин практически не метаболизируются и выводятся преимущественно в неизменном виде [12]. Напротив, другие ингибиторы метаболизируются более интенсивно. В результате

**Таблица. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ингибиторов ДПП-4**

Препарат	Путь элиминации	Период полувыведения, $T_{1/2}$	Ингибирование ДПП-4 через 24 ч после приема	Доза
Алоглиптин [17, 18]	Преимущественно почками	~21 ч	~75%	25 мг 1 раз в сутки
Линаглиптин [19, 20]	Преимущественно с желчью	~12 ч (эффективный) >100 ч (окончательный)	>80%	5 мг 1 раз в сутки
Саксаглиптин [21, 22]	Метаболизм («родительский препарат»), почки («родительский препарат» + метаболит)	~2,5 ч («родительский препарат») ~3 ч (метаболит)	~70%	5 мг 1 раз в сутки
Ситаглиптин [23]	Преимущественно почками	~12,5 ч	>80%	100 мг 1 раз в сутки
Вилдаглиптин [24]	Метаболизм («родительский препарат»), почки («родительский препарат» + метаболит)	~2 ч	<40% (~80% через 12 ч после приема)	50 мг 2 раза в сутки

метаболизма саксаглиптина в печени образуется активный метаболит, который обладает в половину меньшей мощностью по сравнению с предшественником; после приема препарата ~25% циркулирует в виде интактного саксаглиптина и ~50% – в виде метаболита [34]. Метаболизм вилдаглиптина осуществляется за счет цитохром-Р450(СYP)-независимого гидролиза. Вилдаглиптин, по-видимому, более чувствителен к гидролизу; 20% циркулирует в виде родительского препарата, а метаболит фармакологически неактивен [34]. Межлекарственные взаимодействия между ингибиторами ДПП-4 и другими препаратами минимальны, и для большинства комбинаций коррекции дозы не требуется. Однако сочетанное применение саксаглиптина, метаболизирующегося в печени, с мощными ингибиторами СYP3A4/5 способствует повышению концентрации саксаглиптина и требует снижения дозы этого препарата [19]. Хотя линаглиптин метаболизируется в минимальной степени, совместное назначение с индукторами СYP3A4 (рифампицин) способствует снижению его концентрации до субтерапевтических уровней и может привести к уменьшению максимальной эффективности [19].

Окончательная элиминация большинства ингибиторов происходит в почках с участием механизмов клубочковой фильтрации и активной секреции. Алоглиптин и ситаглиптин в виде активных ингибиторов практически полностью выводятся почками, в то время как некоторые другие препараты предварительно подвергаются метаболизму, хотя в конечном итоге как сам препарат, так и его метаболиты выводятся преимущественно почками [13].

**В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке доступно 11 различных ингибиторов ДПП-4. В Российской Федерации разрешены к медицинскому применению 5 ингибиторов ДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин**

Напротив, основным путем элиминации линаглиптина является экскреция с желчью; в терапевтических дозах линаглиптин находится преимущественно в связанном с белком состоянии, что минимизирует его почечный клиренс (<6 %) [34]. Различные механизмы выведения до некоторой степени оказывают влияние на клиническое применение различных ингибиторов ДПП-4 [34]. Для достижения одной и той же концентрации ингибиторов в плазме пациентам с нарушением функции почек требуется большая степень снижения дозы алоглиптина и ситаглиптина по сравнению с саксаглиптином и вилдаглиптином, пути выведения которых включают еще и метаболизм. В случае с линаглиптином, элиминация которого в основном не зависит от функции почек, нарушение функции почек не оказывает влияния на концентрации препарата, а значит, не требует коррекции дозы. Хотя инструкции по медицинскому применению ингибиторов, выводящихся через почки, рекомендуют мониторинг

функции почек для выбора оптимальной дозы, эту рекомендацию не следует расценивать как отличительную особенность, поскольку рутинный мониторинг функции почек должен входить в стандарт ведения всех пациентов [14]. Необходимо отметить, что снижение дозы не обусловлено соображениями безопасности, а основано только на показателях фармакокинетики, так как более низкий клиренс означает, что пациенту необходимо меньшее количество препарата для достижения должной концентрации в плазме. Анализы безопасности и масштабные клинические исследования у пациентов с СД 2-го типа и заболеваниями почек показали хорошую переносимость ингибиторов ДПП-4 [15].

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДПЕПТИДАЗЫ-4: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Терапевтические эффекты ингибиторов ДПП-4 не обусловлены прямым влиянием препаратов на ткани мишени, а опосредованы повышением уровня субстратов, которые они защищают, при этом наиболее важным для их антигипергликемического действия является ГПП-1 [24, 25]; таким образом, при одинаковой степени ингибирования активности ДПП-4 эффективность ингибиторов ДПП-4 должна также быть сходной.

С целью минимизации риска долгосрочных сосудистых осложнений для взрослых пациентов с сахарным диабетом рекомендован строгий гликемический контроль для поддержания концентрации гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на уровне 7% или ниже [26]. Наиболее показательным в отношении оценки эффективности различных ингибиторов ДПП-4 в достижении рекомендованных целевых значений  $HbA_{1c}$  <7% у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа является метаанализ, опубликованный Саруано и соавт. в 2013 г. Анализ включал 43 исследования, в которых 10 467 пациентов получали лечение ингибиторами ДПП-4. Все исследования проводились в параллельных группах, в большинстве случаев с двойным ослеплением исследуемых популяций пациентов. Длительность исследований составляла от 12 до 52 недель, большинство пациентов получали лечение на протяжении 24–26 недель (рис.).

Результат анализа эффективности вилдаглиптина (14 рандомизированных клинических исследований 4 288 пациентов) показал, что 37% субъектов исследования достигли целевого значения  $HbA_{1c}$  <7% к концу лечения, без различий между четырьмя схемами терапии, в которых вилдаглиптин добавлялся к метформину, и девятью схемами терапии, в которых вилдаглиптин использовался в виде монотерапии. Метаанализ 18 рандомизированных клинических исследований ситаглиптина с участием 3 646 пациентов показал, что 37% субъектов исследования достигли целевого  $HbA_{1c}$  <7% к концу лечения, без различий между восемью схемами терапии, в которых ситаглиптин добавлялся к метформину, и семью схемами терапии, в которых ситаглиптин использовался в качестве монотерапии. Метаанализ 9 клинических исследований

по оценке саксаглиптина с участием 1 608 пациентов показал, что 38% субъектов исследования достигли целевого  $HbA_{1c} < 7\%$  к концу лечения, без различий между шестью схемами терапии, в которых саксаглиптин применялся в дозировке 5 мг, и тремя схемами терапии, в которых саксаглиптин применялся в дозировке 10 мг. Метаанализ 9 клинических исследований по оценке клинической эффективности алоглиптина показал максимальный результат в отношении числа пациентов (43%), достигших целевого уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  к концу лечения при использовании препарата в дозе 25 мг/сут.

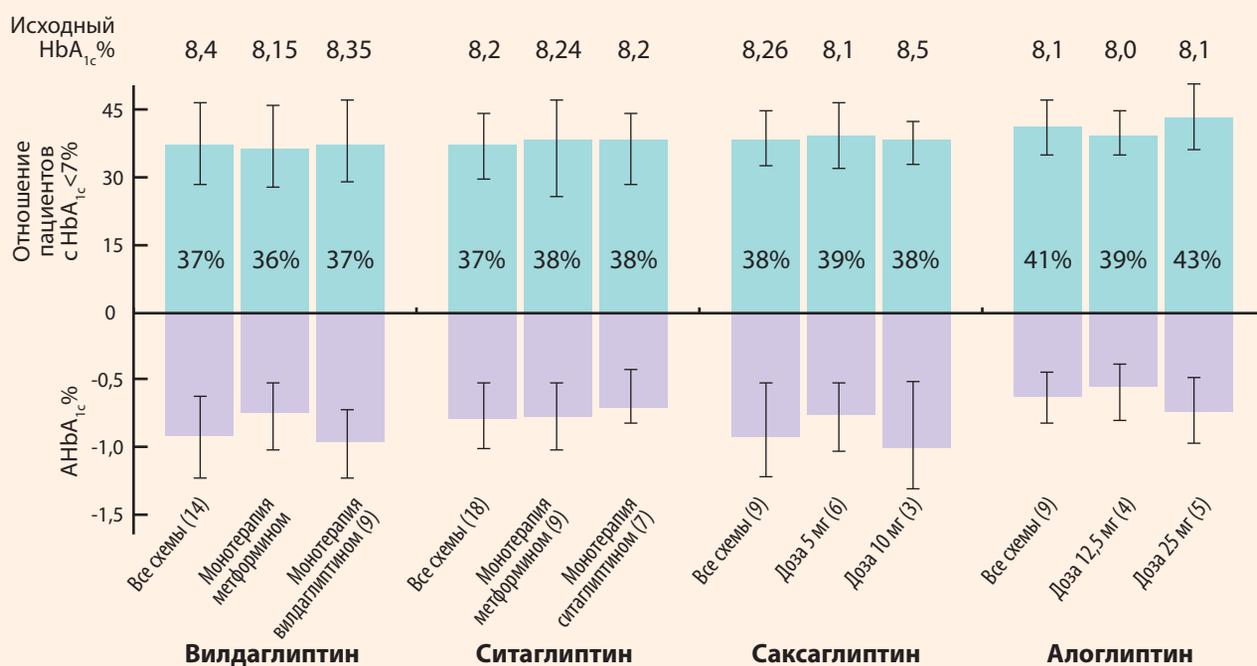
**Использование ингибиторов ДПП-4 для лечения СД 2-го типа обосновывается тем, что ингибирование разрушения инкретинового гормона – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы, включающий как потенцирование индуцированного глюкозой повышения уровня инсулина, так и подавление секреции глюкагона**

К настоящему моменту проведено крайне ограниченное количество прямых сравнительных исследований ингибиторов ДПП-4. Поэтому при оценке относительной эффективности ингибиторов ДПП-4 следует подходить взвешенно. Доступно одно прямое сравнительное исследование, свидетельствующее об отсутствии различий эффектов саксаглиптина в комбинации с метформином в

сравнении с комбинацией ситаглиптина и метформина [27]. По данным нескольких небольших 12-недельных исследований [28, 29], ситаглиптин и вилдаглиптин обладают сходным влиянием на гомеостаз глюкозы.

Особую актуальность в современных условиях ограниченных экономических возможностей российской системы здравоохранения приобретает фармакоэкономическое обоснование выбора конкретного ингибитора ДПП-4. В 2015 г. С.В. Недогода и соавт. был проведен сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности ингибиторов ДПП-4, представленных на российском рынке, у пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином [30]. Ретроспективное моделирование на основе метаанализа Esposito K. (98 клинических исследований, включивших 24 163 пациента) проводилось по стандартным фармакоэкономическим методикам: анализ минимизации затрат, анализ эффективности затрат (CEA), анализ полезности затрат (CUA) и анализ чувствительности [31]. Результаты анализа эффективности затрат показали, что затраты на снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин). Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY (год качественной жизни) при добавлении алоглиптина к метформину в соответствии со стандартами медицинской помощи при СД 2-го типа составляет 27 150 руб. за 1 добавленный год качественной жизни, что делает использование препарата экономически эффективным и экономически выгодным. Результаты

**Рисунок.** Доля пациентов с  $HbA_{1c} < 7\%$  и абсолютным снижением  $HbA_{1c}$  от исходного уровня в конечной точке среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих глиптины, после неэффективных попыток предшествующего лечения. Исходный уровень  $HbA_{1c}$  представляет среднее исходное значение уровня  $HbA_{1c}$  на момент рандомизации



анализа продемонстрировали, что терапия алоглиптином является предпочтительной альтернативой по сравнению с использованием любых других ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин), поскольку сопровождается наименьшими затратами.

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В клинических исследованиях ингибиторы ДПП-4 в основном характеризовались благоприятным профилем безопасности (сравнимым с плацебо) и хорошо переносились [32]. Как класс лекарственных препаратов ингибиторы ДПП-4 одобрены для применения в клинической практике благодаря отличному профилю переносимости с низким риском развития гипогликемии, нейтральным влиянием на массу тела, однократным суточным режимом дозирования [33]. Благодаря их глюкозозависимому инсулинотропному и глюкагоностатическому эффекту частота и степень тяжести гипогликемии остаются низкими, особенно при назначении препаратов этого класса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, не способными провоцировать гипогликемию (метформин и тиазолидиндионы) [34]. Однако, поскольку при совместном применении с препаратами сульфонилмочевины или инсулином риск гипогликемии может увеличиваться вследствие присущих другим препаратам сахароснижающих свойств, в инструкциях по применению ингибиторов ДПП-4 рекомендуется в этой ситуации снизить дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина [47]. Во многих клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении ингибиторов ДПП-4 являлись желудочно-кишечные явления, такие как рвота и диарея, которые обычно купировались со временем [35, 36]. Более того, применение как агонистов ГПП-1, так и метформина сопровождалось более высокой частотой исключения из клинических исследований, чем применение ингибиторов ДПП-4, что, вероятно, связано с более высокой частотой реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота) [37].

**С целью минимизации риска долгосрочных сосудистых осложнений для взрослых пациентов с сахарным диабетом рекомендован строгий гликемический контроль для поддержания концентрации гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на уровне 7% или ниже**

Ингибиторы ДПП-4 представляют собой первую группу гипогликемических препаратов, в отношении которых были проведены всеобъемлющие исследования их сердечно-сосудистой безопасности: EXAMINE (алоглиптин), CARMELINA (линаглиптин), SAVOR-TIMI (саксаглиптин) и TECOS (ситаглиптин), посвященные сравнению ингибиторов ДПП-4 и плацебо, и CAROLINA (линаглиптин), в кото-

ром в качестве активного препарата сравнения использовали глимепирид.

Исследования безопасности были спланированы для изучения в большей степени сердечно-сосудистой безопасности, другими словами, их целью являлась демонстрация отсутствия более высокой частоты сердечно-сосудистых нежелательных явлений в группе ингибиторов ДПП-4 по сравнению с группой препарата сравнения (то есть «неменьшей эффективности») при отсутствии каких-либо различий контроля гликемии в условиях равных целевых уровней гликемии в обеих группах. Следует отметить, что первые три исследования [EXAMINE (5 400 пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром, средняя длительность наблюдения 1,5 года),

**Результаты анализа эффективности затрат показали, что затраты на снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин)**

SAVOR-TIMI (16 500 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска, средняя длительность наблюдения 2,1 года) и TECOS (14 600 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, средняя длительность наблюдения 3 года)] достигли своих первичных конечных точек и убедительно продемонстрировали отсутствие более высокой частоты больших сердечно-сосудистых осложнений [38, 39]. Однако терапия саксаглиптином ассоциировалась с небольшим, но статистически значимым повышением частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности (один из компонентов вторичной конечной точки) по сравнению с группой плацебо (абсолютная частота 3,5 против 2,8%; относительный риск (ОР) 27%). Ретроспективный анализ данных исследования EXAMINE показал сходную, хотя и не имеющую статистической значимости тенденцию (3,1 против 2,9%), при этом прием алоглиптина не ассоциировался с повышением частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности или более неблагоприятным прогнозом у пациентов с уже существующей сердечной недостаточностью [40]. Исследование TECOS не выявило увеличения частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, при этом частота была сходной в обеих группах (3,1%; ОР 1,00) [33].

## ФОКУС НА АЛОГЛИПТИН

В ключевом 26-недельном исследовании III фазы [41] по оценке монотерапии у пациентов с сахарным диабетом, не получавших ранее лечение, характеризующихся ненадлежащим контролем диеты и физических нагрузок, лечение алоглиптином привело к значительно более выраженному улучшению контроля гликемии в отношении изменения от исходного уровня по HbA<sub>1c</sub>, уровня глюкозы натощак и достижения предустановленного целевого уровня

# Випидия

АЛОГЛИПТИН



## Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный<sup>1-3</sup> ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром<sup>4</sup>
- Уникальный<sup>1-3</sup> ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля<sup>5</sup>

1. Kodimuthali A. et al. *Beilstein J Org Chem.* 2010;6:71. 2. Baetta R., Corsini A. *Drugs.* 2011;71(11):1441-1467. 3. По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2016).  
4. White W.B. et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-1335. 5. Del Prato S. et al. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:1239-1246.

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. Рег. номер: ЛП-002644 от 08.10.2014. МНН: алоглиптин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 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 трёхкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндионном или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приёма 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 трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном

и тиазолидиндионном. Эффективность и безопасность алоглиптина при приёме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентами с легкой почечной недостаточностью коррекция 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 коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция 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 отёк; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжёлая печёночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжёлая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. Побочное действие (часто): головная боль, боль в

эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Приём трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионном. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выхода рекламы: декабрь 2016

000 «Такеда Фармасьютикалс»  
119048, Москва, ул. Усанёва, д. 2, стр. 1  
тел.: +7 (495) 933 55 11  
факс: +7 (495) 502 16 25  
www.takeda.com.ru  
www.endocrinology.ru



HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> <6,5% или 7%) при сравнении с приемом плацебо. Более того, меньшее количество пациентов, получавших алоглиптин (группы 12,5 и 25 мг/сутки), по сравнению с группой плацебо потребовало экстренного вмешательства по поводу гипергликемии. В группах применения алоглиптина в сравнении с группой плацебо отсутствовали статистически или клинически значимые изменения массы тела. Кроме того, в группах алоглиптина через 26 недель лечения наблюдалось значимое ( $p < 0,006$ ) улучшение уровня общего холестерина, однако отсутствовали различия по уровням ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов.

**Ингибиторы ДПП-4 представляют собой первую группу гипогликемических препаратов, в отношении которых были проведены всеобъемлющие исследования их сердечно-сосудистой безопасности**

Применение алоглиптина совместно с метформином [42], пиоглитазоном [43], глибенкламидом [44] или инсулином [47] значительно улучшало контроль гликемии у взрослых пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с плацебо. Через 26 недель изменения концентрации HbA<sub>1c</sub> от исходного уровня, которые наблюдались с 4-й недели после начала лечения, всегда были значительно большими в группе алоглиптина 12,5 мг (диапазон -0,4 до -0,7%) и 25 мг (диапазон от -0,5 до -0,8%), чем у пациентов, получавших плацебо (диапазон от -0,2 до +0,01%). В соответствии с этими данными, в группах применения алоглиптина целевые уровни HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> <6,5% или <7,0%) достигнуты у значительно большего количества пациентов, чем в группах плацебо.

Эффективность алоглиптина у пожилых пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом оценивалась в совокупном анализе [46]. Данные пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 65$  лет;  $n = 455$ ) сравнивались с более молодыми пациентами (в возрасте <65 лет;  $n = 1\ 911$ ). Отсутствовали статистически значимые различия между двумя возрастными группами по показателям улучшения гликемического контроля (снижение от исходного уровня HbA<sub>1c</sub> или глюкозы крови натощак) вне зависимости от наличия исходного уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов  $\leq 8\%$  или  $>8\%$ . В дополнение 37% более молодых пациентов на 26-й неделе достигли уровня HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  (при применении обеих дозировок алоглиптина). У пожилых пациентов этот целевой уровень HbA<sub>1c</sub> был достигнут у 45% участников исследования при применении обеих дозировок алоглиптина. Отсутствовали значимые различия между изученными группами или между более молодыми и пожилыми пациентами по изменению массы тела от исходного уровня или уровню липидов.

Общий профиль переносимости алоглиптина, применяемого в качестве монотерапии и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, не отличается от плацебо. Отсутствуют сообщения о случаях тяжелой гипогликемии; тем не менее кожные нежелательные явления (особенно зуд) встречались чаще у пациентов, получав-

ших алоглиптин, в сравнении с другими группами терапии [47]. Комбинация алоглиптина и метформина хорошо переносится пациентами. Алоглиптин также может безопасно применяться в сочетании с пиоглитазоном у пациентов, получавших метформин. Совокупный анализ шести исследований показал, что переносимость алоглиптина являлась аналогичной у более молодых и пожилых пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы ДПП-4 представляют современный многообещающий класс пероральных препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа. Фармакологические особенности данного класса заключаются в двойном механизме действия на функцию  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, приводящем к улучшению профиля паттернов секреции глюкагона и инсулина после приема пищи. Различия среди ингибиторов ДПП-4 касаются их химического строения, способности ингибировать ДПП-4, продолжительности действия, особенностей метаболизма и путей элиминации. Ингибиторы ДПП-4 характеризуются нейтральным влиянием на массу тела, не провоцируют гипогликемию и имеют благоприятный профиль безопасности. Основное применение данного класса препаратов предполагает включение в схемы лечения дополнительно к другим гипогликемическим препаратам, а также применение в виде монотерапии у пациентов с толерантностью к метформину или у пациентов с почечной недостаточностью, когда метформин противопоказан. Алоглиптин может применяться у большинства пациентов с СД 2-го типа, для которых особенно важно избегать гипогликемических явлений, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или заболеваниями печени, когда гипогликемия может протекать более тяжело и являться рефрактерной к лечению. Доказана безопасность применения алоглиптина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Гипогликемические явления у пожилых пациентов увеличивают риск травматических падений,

**Результаты анализа эффективности затрат показали, что расходы на снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин)**

а также коронарных явлений. У таких уязвимых групп пациентов алоглиптин и другие ингибиторы ДПП-4, возможно, могут заместить препараты сульфонилмочевины. Результаты анализа эффективности затрат показали, что расходы на снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин). Применение ингибиторов ДПП-4 вместе с препаратами инсулина расширяет возможности комбинированной терапии у пациентов с длительным течением заболевания.



## ЛИТЕРАТУРА

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Roglic G. World Diabetes Congress 2015: The Global Health Challenges Stream // *Diabetes research and clinical practice*. 2015. T. 108, №. 2. C. 367–368.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–1379.
- Deacon C. F., Lebovitz H. E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18: 333–347, 2016.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013; 369:1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373: 232–242.
- Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*, 1998; 47: 1663–1670.
- Deacon CF, Holst JJ. Pharmacology of GLP-1-based therapies. *Review of Endocrinology* 2008 (January): 17–22.
- Ahren B, Schweizer A, Dejager S, Villhauer EB, Dunning BE, Foley JE. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 775–783.
- Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H et al. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 434: 191–196.
- Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. *Diabetes Ther* 2013; 4:431–442.
- McKeage K. Trelagliptin: first global approval. *Drugs* 2015; 75: 1161–1164.
- Furuta S, Smart C, Hackett A, Benning R, Warrington S. Pharmacokinetics and metabolism of [14C] anagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans. *Xenobiotica* 2013; 43: 432–442.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1): S14–S80.
- Davis TM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 891–899.
- Xu S, Kauh A, Tatosian D et al. Absorption, metabolism, and excretion of [14C]omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, in humans. Poster presented at 74th American Diabetes Association Scientific Sessions, San Francisco, 2014; Poster 1080-P. Available from the ADA ePoster archives via URL: <https://ada.scientificposters.com/eps-SearchADA.cfm>. Accessed 27 October 2015.
- European Medicines Agency. Alogliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002182/WC500152271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf). Accessed 30 July 2015.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
- European Medicines Agency. Linagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf). Accessed 30 July 2015.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
- European Medicines Agency. Saxagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf). Accessed 30 July 2015.
- European Medicines Agency. Sitagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf). Accessed 30 July 2015.
- European Medicines Agency. Vildagliptin; Summary of product characteristics. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf). Accessed 30 July 2015.
- Deacon CF, Holst JJ. Pharmacology of GLP-1-based therapies. *Review of Endocrinology* 2008 (January): 17–22.
- Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 540–549.
- American Diabetes Association. Position Statement. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 (1):S11–S66.
- Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26(7): 540–549.
- Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24:79–83.
- Guerci B, Monnier L, Serusclat P et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab* 2012; 38: 359–366.
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 4 2015; 43–52.
- Esposito K. et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. // *BMJ open*. 2015. T5. 2. C. e005892.
- Шестакова Е.А., Галстян Г.Р. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы. *Проблемы эндокринологии*. 2012, 1. 61–66.
- Capuano A, Sportiello L, Maiorino M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7 989–1001.
- Goosen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:1061–1072.
- Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:1–9.
- Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(5):463–484.
- Mikhail N. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *Curr Drug Saf*. 2011;6(5):304–309.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2315–2317.
- White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, et al. EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(4):620–626.e1
- Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(1):46–55.
- Prattley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(10): 2361–2371.
- Prattley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q; Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(2):167–176.
- 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 Obes Metab*. 2009;11(12):1145–1152.
- Prattley RE, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly patients: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(11):2011–2019.
- Andukuri R, Drincic A, Rendell M. Alogliptin: a new addition to the class of DPP-4 inhibitors. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009; 2:117–126.

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

## В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Сахарный диабет – хроническое заболевание, приводящее к развитию сосудистых осложнений. Безопасность проводимой сахароснижающей терапии влияет на риск развития макрососудистых осложнений.

В обзоре приведены результаты некоторых масштабных исследований, направленных на изучение влияния проводимой сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, гипогликемизирующая терапия, сердечно-сосудистая безопасность, клинические исследования.

A.F. VERBOVOY, RAS Academician, MD, Prof., A.V. PASHENTSEVA, PhD in medicine, Y.A. DOLGIKH, PhD in medicine, A.S. OSINA, PhD in medicine, L.A. SHARONOVA, PhD in medicine  
Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
CARDIOVASCULAR SAFETY IN THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Diabetes mellitus is chronic disease, lead to vascular complications. The safety of hypoglycemic therapy influences on cardiovascular complications.

In this review results of some large-scale clinic trials directed to prevention of cardiovascular complications are provided.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, hypoglycemic therapy, cardiovascular safety, clinical trials.

Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое характеризуется высокой распространенностью и ассоциируется с сосудистыми осложнениями. По данным Российского регистра больных СД (ФГБУ ЭНЦ) на 2015 г., в РФ зарегистрировано более 4,3 млн пациентов с СД. Более 2 млн новых пациентов СД было выявлено за 15 лет [1].

Данное заболевание характеризуется развитием тяжелых инвалидирующих осложнений и занимает третье место среди причин высокой смертности больных после сосудистых и онкологических заболеваний. Основной причиной летальности при СД2 являются сосудистые осложнения. Согласно данным проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и японского исследования Kumamoto Study, достижение и поддержание целевых показателей гликемии и артериального давления снижает риск развития любого осложнения или смерти, связанных с СД [2, 3].

Независимым фактором роста показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД считают колебания уровня гликемии не только в сторону высоких, но и в направлении более низких значений. В этом плане большое значение имеет сердечно-сосудистая безопасность проводимой сахароснижающей терапии. С 2008 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) приняло решение регистрировать новые препараты для лечения СД только после оценки их влияния на сердечно-сосудистый риск [4].

В открытое рандомизированное исследование Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) были включены 1 791 пациент старше 41 года, ветераны войн, у которых до начала исследования не была достигнута компенсация заболевания.

Первичной конечной точкой испытания было развитие первого сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда; инсульт; смерть от сердечно-сосудистой причины; развитие новой или ухудшение сердечной недостаточности; хирургическое вмешательство по поводу сердечной, цереброваскулярной или периферической сосудистой патологии; неоперабельная коронарная болезнь сердца; ампутация конечности в связи с ее ишемией). Для контроля гликемии участникам назначалась комбинация двух сахароснижающих препаратов: в группе интенсивного контроля – в максимальных дозах, в группе стандартного контроля – в половинных от максимальных. В группе интенсивного лечения целью было достижение уровня HbA1c ниже 6,0%, в контрольной группе – от 8,0 до 9,0%. Спустя 6 лет были достигнуты 6,9 и 8,4% соответственно. Большинство больных получало от одного до трех таблетированных препаратов и инсулин. Чаще других препаратов использовались розиглитазон, метформин, глимепирид. Инсулин в начале исследования применяли у 50% больных, спустя 6,5 года у 90% больных группы интенсивного лечения и 74% стандартного лечения. По данным VADT определено, что выраженные гипогликемические реакции при СД2 являются одним из основных предикторов инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин [5].

Масштабное исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) проводилось в США и включало около 10 000 пациентов с диабетом и повышенным риском ССЗ (наличие одного из макрососудистых осложнений в анамнезе: состояние после инфаркта миокарда, ишемического инсульта, реваскуляризации, двух из следующих факторов риска: микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, сужение коронарных или

периферических артерий на 50% или более, а также двух из таких факторов, как повышенный уровень ЛПНП, пониженный – ЛПВП, артериальная гипертензия, курение, ИМТ > 32). Кроме того, условиями для включения в исследование были исходный уровень HbA1c выше 7,5% (в среднем он составлял 8,4%), возраст до 80 лет (составлял 62 года в среднем). Первичной конечной точкой исследования было развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смерть вследствие ССЗ. Половина участников были рандомизированы в группу стандартного лечения с целевым уровнем HbA1c от 7,0 до 7,9%, а вторая половина – в группу жесткого контроля гликемии с целевым уровнем A1c менее 6%. Для достижения этих целей применялись все разрешенные для применения медикаменты: инсулин, пероральные сахароснижающие средства, эксенатид, причем в любых сочетаниях (в группе интенсивного лечения 62% больных получали инсулин и от трех до пяти таблетированных препаратов).

Исследование ACCORD было прекращено досрочно, спустя всего три года после старта, по причине повышения риска внезапной смерти у пациентов в группе интенсивного контроля. По результатам исследования с достижением уровня HbA1c < 6% в группе интенсивного лечения по сравнению с группой с целевым значением HbA1c < 7,9% отмечалось увеличение смертности от ССЗ на 22% ( $p = 0,04$ ) [6]. Основной причиной увеличения смертности на фоне интенсивной терапии в настоящее время считают повышение частоты гипогликемий. При анализе общего показателя смертности отмечено, что в общей группе пациентов с СД2 у больных без гипогликемических эпизодов он составил 1,2% в год, а при наличии гипогликемий – 3,3% в год.

Производные сульфаниламочевины (ПСМ) являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения СД2 [7]. Еще в 1970 г. в исследовании UGDP было отмечено повышение смертности от инфаркта миокарда при лечении тобутамидом – препаратом сульфаниламочевины первого поколения. В настоящее время в клинической практике используются ПСМ второй генерации: гликлазид, глимепирид, глипизид, глибенкламид. Наиболее частым нежелательным эффектом на фоне приема ПСМ является развитие гипогликемии. По данным метаанализа М. Monami и соавт., включившего данные 115 исследований, при использовании препаратов сульфаниламочевины относительный риск смерти от всех причин увеличивается в 1,22 раза в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [8].

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation trial) участвовали 215 центров из 20 стран. В исследование включались лица с уже диагностированными макро- или микроангиопатиями, или же они имели факторы риска развития этих осложнений. Первичной конечной точкой служили: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, смерть вследствие ССЗ, нефропатия, ретинопатия. В группе интенсивного лечения величина HbA1c должна была быть ниже 6,5%, при стандартном лечении этот показа-

тель не должен был превышать 7,5%. В качестве сахароснижающего средства назначался гликлазид МВ, к которому в дальнейшем добавлялись метформин, тиазолдиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы и инсулин. В отличие от исследования ACCORD использовали меньше различных сахароснижающих средств [9]. Также пациенты получали гипотензивную терапию периндоприлом и индапамидом. В исследовании ADVANCE ежегодная частота макрососудистых событий (2,2%) была ниже, чем ожидаемый показатель 3,0%, основанный на предыдущих исследованиях СД2, возможно, вследствие более широкого применения статинов, антигипертензивных и антитромботических препаратов [10].

В исследовании ADVANCE практически достигался такой же уровень HbA1c, как и в ACCORD. Повышение смертности, однако, не наблюдалось. Примечательно, что в исследовании ADVANCE при интенсивном лечении частота тяжелых гипогликемий была ниже, чем в исследовании ACCORD при стандартном лечении (1,0% в год).

В настоящее время в качестве стартовой терапии СД2 при отсутствии специфических противопоказаний рекомендован метформин. В наиболее крупном клиническом исследовании по профилактике осложнений СД UKPDS изучалось влияние метформина и ПСМ на риск развития микро- и макрососудистых осложнений. Было отмечено, что риск микрососудистых осложнений эффективно снижался на фоне коррекции уровня гликемии. Однако только в группе терапии метформином было продемонстрировано благоприятное влияние терапии на сердечно-сосудистые исходы. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS в группе терапии метформином было отмечено снижение риска инфаркта миокарда на 39% ( $p = 0,01$ ) и общей смертности на 36% ( $p = 0,01$ ) [11].

Согласно современным алгоритмам терапии СД возможно использовать для лечения этого заболевания агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), являющиеся стимуляторами  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Рецепторы к ГПП-1, связанные с G-белком, обнаружены также в нервной системе, сердце, эндотелиальных клетках, макрофагах [12]. Установлено, что воздействие глюкагоноподобного пептида-1 на эти рецепторы оказывает благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему [13]. В частности, *in vitro*-агонисты ГПП-1 стимулировали пролиферацию эндотелиальных клеток в коронарных сосудах. H. Goto с соавт. (2011) выявили, что продолжительная инфузия агониста ГПП-1 уменьшала новообразования интимы после 4 недель без прибавки в весе или изменения метаболических показателей [14].

Фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) расщепляет нативный ГПП-1, а ингибиторы этого фермента увеличивают продолжительность действия ГПП-1. В связи с этим ингибиторы ДПП-4 перспективны как кардиопротекторы. В последние годы ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином рассматриваются как препараты первой линии в терапии СД [15].

В настоящее время завершены три крупных исследования по оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на сердеч-

но-сосудистые исходы: SAVOR-TIMI (саксаглиптин), EXAMINE (алоглиптин) и TECOS (ситаглиптин).

В исследовании SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) приняли участие 16 492 пациента из 26 стран на 5 континентах. Исследование длилось 2,5 года. Все пациенты были старше 40 лет, имели подтвержденный диагноз СД2 и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (около 80% всех участников исследования) либо множественные факторы сердечно-сосудистого риска. Пациенты были рандомизированы в две группы: группа, в которой к базовой терапии добавлялось плацебо, либо группа, которая получала 5 мг саксаглиптина в сутки в дополнение к стандартной терапии. Первичные конечные точки исследования: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, ишемический инсульт.

Вторичные конечные точки: госпитализация по причине сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии либо госпитализация для проведения коронарной реваскуляризации. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составил 7,3% в группе саксаглиптина и 7,2% в группе плацебо; риск всех нефатальных сердечно-сосудистых событий – 12,8% в группе саксаглиптина и 12,4% – в группе плацебо. При раздельном анализе для каждой конечной точки значимой разницы с плацебо также не выявлено, за исключением процента госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, риск которой был значимо выше в группе саксаглиптина (3,5% за два года) по сравнению с плацебо (2,8% за 2 года,  $p = 0,007$ ), что требует дальнейшего изучения [16].

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome), изучавшее влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД2, перенесших острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) в течение 90 дней до рандомизации. В исследовании приняли участие 5 380 человек, длительность наблюдения достигала 40 месяцев. К стандартной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии добавлялся алоглиптин или плацебо. Первичная конечная точка исследования: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт. Результаты EXAMINE показали кардиоваскулярную безопасность препарата: частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина составила 305 эпизодов (11,3%) и была сопоставима с группой плацебо – 316 эпизодов (11,8%) [17]. Исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) было завершено в декабре 2014 г. Его результаты были представлены на конференции ADA в июле 2015 г. В исследование было включено 14 724 пациента с СД2 и сердечно-сосудистой патологией, длительность наблюдения составила 3 года. В качестве первичной конечной точки рассматривались сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации. Результаты исследования

TECOS показали, что добавление ситаглиптина к сахароснижающей терапии оказалось безопасным в отношении риска развития сердечно-сосудистой патологии [18].

В 2014 г. S. Wu и соавт. опубликован метаанализ 50 рандомизированных клинических исследований с участием 55 141 больного СД, целью которого была оценка кардиоваскулярной безопасности ингибиторов ДПП-4. При применении данной группы препаратов в сравнении с плацебо относительный риск общей смертности был одинаков, а при сравнении с другими сахароснижающими препаратами у 20 182 больных отмечена тенденция к его снижению [19].

В ряде исследований было изучено влияние ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистый риск. Эмпаглифлозин показал положительное влияние на уровень артериального давления [20]. Безопасность эмпаглифлозина изучалась в исследовании EMPA-REG, в котором показано благоприятное влияние этого ингибитора SGLT2 на сердечно-сосудистую систему. Было продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности без значительного снижения несмертельного инфаркта миокарда или инсульта [21]. Применение эмпаглифлозина также привело к снижению госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35% (не включая госпитализации по поводу нестабильной стенокардии). Авторы предполагают, что гемодинамические эффекты данного препарата, в частности снижение артериального давления и снижение объема внеклеточной жидкости, оказывают влияние на сокращение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [22].

СД2 является прогрессирующим заболеванием с неуклонным снижением функции  $\beta$ -клетки, что в конечном счете определяет неизбежность инсулинотерапии. Современные руководства рекомендуют раннюю инсулинотерапию с подбором адекватной и эффективной дозы инсулина с последующей своевременной интенсификацией [23].

В то же время экспериментально установлено, что гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности может отрицательно влиять на эндотелиальную функцию, что в дальнейшем ведет к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции, прогрессированию атеросклероза [24].

Тем не менее современные аналоги инсулина показали свою эффективность и безопасность у больных СД2. Исследование L2T3 (Lantus versus Levemir Treat-To-Target Study) – «лечение до цели» аналогами инсулина гларгин и детемир – международное рандомизированное открытое сравнительное исследование в параллельных группах проводилось в 122 центрах из 20 стран в период с 2006 по 2008 г. В исследование было включено 1 230 пациентов, из них 973 рандомизировано. Была продемонстрирована равная эффективность препаратов, в т. ч. по первичной конечной точке – количеству пациентов, достигших целевого уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  при отсутствии подтвержденных гипогликемий. Достоверных различий по количеству любых и серьезных НЯ, суммарной частоте

и количеству тяжелых и ночных гипогликемий между группами гларгина и детемира выявлено не было [25]. Открытая наблюдательная программа LAURUS 2 продемонстрировала большую эффективность и безопасность применения инсулина гларгин по сравнению с инсулином НПХ у больных с СД2 в повседневной клинической практике. Отмечалось статистически значимое снижение частоты гипогликемий у пациентов, получающих инсулин гларгин, чем у пациентов, получающих инсулин НПХ [26].

Крупнейшие проспективные клинические исследования последних двух десятилетий, оценивающие влияние различных схем интенсификации сахароснижающей терапии на эффективность лечения больных СД2, не показали отрицательного влияния инсулинотерапии на возникновение и прогрессирование ССЗ у этой категории пациентов.

Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) было предназначено для оценки эффектов терапии инсулином гларгин на макро- и микроваскулярные события и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ранним СД2 и преддиабетом, а также на риск прогрессирования преддиабета в СД2 по сравнению со стандартной терапией. В исследовании приняло участие 12 537 пациентов с впервые выявленным СД и нарушенной толерантностью к глюкозе. У всех пациентов был высокий риск развития ССЗ. Средняя длительность наблюдения составила 6,2 года. Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный

инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализацию вследствие сердечной недостаточности и реваскуляризацию. 6 264 участника были рандомизированы в группу, получающую инсулин гларгин, остальные – в группу стандартной терапии. Оценка прогноза по первичным конечным точками не отличалась в группе гларгина от группы стандартной терапии. Данный факт с наиболее высоким уровнем доказательности продемонстрировал безопасность применения инсулина гларгин у пациентов с СД2, большинство из которых являются лицами высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [27].

В метаанализе D. Kansagara и соавт., включившем оценку результатов 21 исследования с совокупным количеством стационарных пациентов, превышающим 14 700 человек, получавших инсулинотерапию на фоне таких острых состояний, как ИМ, инсульт, травмы головного мозга, или в период выполнения оперативных вмешательств, показано, что терапия инсулином при краткосрочном наблюдении не сопровождалась снижением числа сердечно-сосудистых событий, но и не приводила к увеличению общей и кардиоваскулярной смертности [28].

Таким образом, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 необходимо применять препараты, имеющие достаточную доказательную базу. Продолжается активное изучение новых стратегий лечения больных, которое позволит выбрать максимально эффективную и безопасную терапию.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Всероссийский эндокринологический конгресс, 2015 год. Государственный регистр больных СД на 01.01.2015 в России.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, 317: 703-713.
3. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000 Apr, 23(Suppl. 2): 21-29.
4. FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available from: [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf).
5. Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Glycemia management and cardiovascular risk in type 2 diabetes: an evolving perspective. *Endocr Pract*, 2008, 14: 639-643.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2545-2559.
7. Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике. *Проблемы эндокринологии*, 2009, 4: 3-6.
8. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(10): 938-953.
9. Dluhi RG, McMannon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2630-2633.
10. Woodward M, Patel A, Zoungas S et al. Does glycemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*, 2011 Dec, 34(12): 2491-2495.
11. Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1577-1589.
12. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : учеб. пос. - 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
13. Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: Beyond GLP-1. *Vascular Pharmacol*, 2011, 55(1-3): 10-16.
14. Goto H, Nomiya T, Mita T et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405: 79-84.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1-112.
16. 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): 1317-1326.
17. White W et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1327-1335.
18. Merck. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. [www.merck-newsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit](http://www.merck-newsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit).
19. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4): 147-158.
20. Dixit D, Yoon Y, Volino LR et al. Empagliflozin: a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(22): 1943-1954.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Оценка частоты осложнений и смертности при применении эмпаглифлозина в лечении сахарного диабета типа 2. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 373(2): 2117-2128.
22. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R et al. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lesson Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 717-725.
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011, 4: 6-17.
24. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JM. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998 Mar-Apr, 25(3-4): 175-184.
25. Залевская А.Г., Вербовая Н.И., Родионова Т.И. и др. Базальная инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии на пероральной сахароснижающей терапии: результаты прямого сравнительного исследования аналогов инсулина Лантус и Левемир. *Сахарный диабет*, 2010, 2: 106-112.
26. Скудаев С.А., Вербовая Н.И. Эффективность применения инсулина гларгин в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы LAURUS-2. *Проблемы эндокринологии*, 2011, 6: 15-20.
27. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012, 367: 319-328.
28. Kansagara D, Fu R, Freeman M et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2011, 154: 268-282.

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИЕМЛЕМОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

## ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА МЕТФОРМИН

Эффективность сахароснижающей терапии зависит не только от своевременного начала приема пероральных сахароснижающих препаратов, но и от генетических особенностей организма пациента. Оценка значения однонуклеотидных полиморфизмов генов для прогнозирования эффективности терапии является перспективным направлением и подтверждается с позиции фармакоэкономики. На базе клинической больницы им. Н.А. Семашко было обследовано 89 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и 80 лиц без нарушений углеводного обмена. В результате проведенных исследований было выявлено две группы пациентов: имеющие «фенотип провала», которым необходимы высокие дозы препарата (с развитием побочных эффектов) или его замена для достижения необходимого терапевтического эффекта, и имеющие «фенотип ответа». Анализ «затраты – эффективность» свидетельствует о том, что процедура генотипирования перед назначением метформина с целью выявления фенотипа «ответа» позволяет уменьшить затраты на единицу эффективности сахароснижающего препарата метформин.

*Ключевые слова:* метформин, сахарный диабет 2-го типа, фармакоэкономический анализ, персонализированная терапия.

Y.A. SOROKINA, PhD in Biology, O.V. ZAZNOBINA, MD, Prof., L.V. LOVTSOVA, MD, A.V. ZANOZIN, PhD in medicine  
Nizhny Novgorod State Medical Academy

PHARMACOECONOMICAL APPROVAL OF GENOTYPING ELIGIBILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 TAKING METFORMIN

Effectiveness of sugar-lowering therapy depends on both betimes started therapy and genetically defined features of a patient. Single nucleotide polymorphism of genes may be perspective and approved by pharmacoeconomical analyses. We observed 89 patients with newly diagnosed diabetes mellitus type 2 and 80 subjects without impaired glucose metabolism. We found out 2 types of patients- with “response phenotype” and “fail phenotype”. CER showed that genotyping before prescribing metformin in order to find out “fail phenotype” to avoid lack of effectiveness could reduce expenses.

*Keywords:* metformin, diabetes mellitus type 2, pharmacoeconomical analyses, personified therapy.

### ВВЕДЕНИЕ

Эффективность сахароснижающей терапии зависит не только от своевременного начала приема пероральных сахароснижающих препаратов, но и от генетических особенностей организма пациента [1]. Полиморфизмы генов как сами, так и в совокупности с другими факторами влияют на успех фармакологического воздействия, определяют категории пациентов, которые в той или иной степени подвержены действию препарата, обладая т. н. «фенотипом ответа». Задачей фармакогенетики также является выявление фенотипа неэффективности с целью устранения нерациональной сахароснижающей терапии.

Оценка значения однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, непосредственно не связанных с фармакокинетикой и фармакодинамикой сахароснижающих препаратов, в частности метформина, для прогнозирования

эффективности терапии ограничивается единичными исследованиями, вызывает особые затруднения, в т. ч. в интерпретации результатов из-за этнической, гендерной принадлежности и других интерферирующих факторов [2].

В связи с этим следует изучать как ассоциированные непосредственно с СД2, так и полиморфные гены, формирующие специфический фармакологический ответ, а также другие гены, обуславливающие особенности метаболических процессов, ответственные за плейотропные эффекты препарата.

Большой интерес представляет полиморфный ген синтазы оксида азота 3. Существует ряд полиморфизмов гена, кодирующего эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), часть из которых связана с изменением в плазме крови содержания NO (оксида азота), в частности, полиморфизм в промоторе 786T > C приводит к значительному сокращению количества самого фермента eNOS [3].

Выключение гена эндотелиальной синтазы оксида азота в эксперименте приводит не только к резкому повышению сосудистого тонуса, но и к нарушению захвата глюкозы периферическими тканями, т. к. доказано, что утилизация глюкозы NO-зависима. В то же время показано, что блокирование как индуцибельной, так и нейрональной NOS существенно не влияет на инсулинорезистентность и углеводный обмен [4]. Изученными являются полиморфизм 4a/b-интрона, полиморфизм G894T (Glu298Asp) 7-го экзона и полиморфизм C786T (rs2070744) промотора гена eNOS [5]. Полиморфизм G894T имеет различное значение в зависимости от этнической принадлежности пациента (азиаты и европейцы) и неоднозначный характер, в то время как нет функциональных различий ОНП C786T для разных этнических групп. Тем не менее в некоторых исследованиях была выявлена ассоциация генотипа гомозиготы по аллели T с инсулинорезистентностью у пациентов с СД2 типа и кардиомиопатиями среди европейцев [6] и японцев [7], а также с повышенным уровнем глюкозы в крови у жителей Саудовской Аравии [8]. Роль уровня NO, в частности, имеет большое значение в вероятности наступления таких осложнений СД2, как нефропатия [9, 10], ретинопатия [11], кардиомиопатия [12].

Известно, что метформин активирует АМФК (АМФ-активируемую протеинкиназу), что приводит к увеличению фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота, повышению продукции NO, что в конечном итоге обуславливает компенсацию эндотелиальной дисфункции [13, 14]. Также известно, что метформин является структурным аналогом асимметричного диметиларгинина (АДМА), который подавляет выработку NO, и по механизму конкурентного ингибирования не допускает образования неактивного комплекса «синтаза оксида азота – АДМА» [15], одновременно повышая активность фермента.

***Полиморфизм G894T имеет различное значение в зависимости от этнической принадлежности пациента (азиаты и европейцы) и неоднозначный характер, в то время как нет функциональных различий ОНП C786T для разных этнических групп***

Таким образом, полиморфный ген, определяющий уровень газотрансмиттера NO – одного из ключевых факторов прогрессирования как самого заболевания, так и осложнений, а также участвующий в реализации антигипергликемического эффекта метформина, может стать маркером-предиктором эффективности назначаемой фармакотерапии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести фармакоэкономический анализ «затраты – эффективность» при применении препарата метформин с учетом генотипирования пациентов с СД2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с использованием клинической базы ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», а также лабораторий ГБОУ ВПО НижГМА. Было обследовано 169 человек, в т. ч. 89 пациентов с впервые выявленным СД2.

***Метформин активирует АМФ-активируемую протеинкиназу, что приводит к увеличению фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота, повышению продукции NO, что в конечном итоге обуславливает компенсацию эндотелиальной дисфункции***

В исследовании участвовали только лица, отвечающие критериям включения: верифицированный диагноз СД2 давностью не более одного года, отсутствие ранее проводимой сахароснижающей терапии, пациенты обоих полов, возраст от 40 до 70 лет, гликированный гемоглобин от 6,5 до 8,0%, индекс массы тела до 40 кг/м<sup>2</sup>, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: сахарный диабет 1-го типа, нарушенная толерантность к глюкозе и нарушение гликемии натощак, наличие тяжелых осложнений СД2, нарушенная функция печени, почек и сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания в стадии обострения, несоответствие критериям включения. Критерии досрочного прекращения участия в исследовании: отсутствие приверженности к терапии, проявление побочных эффектов метформина, отзыв информированного согласия. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) определяли в капиллярной крови глюкозооксидазным методом на анализаторе «Биосен 5030», на глюкометрах «Акучек Актив» натощак и выражали в ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли на жидкостном хроматографе Bio-Rad со стандартными наборами (France). Уровень C-пептида оценивали с помощью диагностических иммуноферментных тест-систем «Mercodia C-peptide ELISA specific». Пациентам с СД2 (89 человек) был назначен метформин в дозе по 850 мг 2 р/сут. В группу сравнения (80 человек) вошли лица без нарушений углеводного обмена. Затем проводилось обследование пациентов с СД2 через 90 сут. назначенной медикаментозной терапии.

Включенные в исследование пациенты были распределены на группы по генотипу ОНП: rs2070744-гена эндотелиальной синтазы оксида азота C786T (CC; CT; TT). Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) гена синтазы оксида азота 3 eNOS3 (C786T) выявляли методом ПЦР с детекцией в реальном времени. Все анализы были проведены с использованием диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС» производства НПФ – ЛИТЕХ. С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Использовали амплификатор детектирующий ДТ-прайм по ТУ 9443-004-96301278-2010 в модификации 5M [16].

**Таблица 1. Частоты встречаемости гаплотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с СД2 и лиц группы сравнения**

Генотип	СД2 (n = 89)	Группа сравнения (n = 80)	$\chi^2$	p	ОШ	
					значение	95% CI
СС	0,133	0,192	0,87	0,65	1,24	0,37 – 4,12
СТ	0,284	0,308			1,42	0,51 – 3,97
ТТ	0,583	0,500			0,63	0,24 – 1,68

Примечание. ОШ – отношение шансов, CI – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения.

Показатель «затраты – эффективность» рассчитывали для каждой сравниваемой альтернативы по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где CER – соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые медицинские затраты; Ef – эффективность применения препарата (в данном исследовании – снижение гликированного гемоглобина) [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении частоты встречаемости гаплотипов однонуклеотидного полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (C786T, rs 2070744) выявлено, что генотип СС (гомозигота по аллелю 1) распространен у лиц без нарушений углеводного обмена с частотой, не отличающейся статистически значимо от таковой у пациентов с СД2. Практически не отличаются частоты встречаемости гетерозигот (СТ) и гомозигот по аллелю 2 (ТТ) у лиц обследованных групп (табл. 1).

При проведении исследований выявлено, что у представителей гомозиготы по аллелю 2 (ТТ) отмечен более

высокий исходный уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), а у представителей гомозиготы по аллелю 1 (СС) – более низкий исходный уровень гликированного гемоглобина по сравнению с аналогичными показателями у двух других гаплотипов данного ОНП. В то же время исходный уровень С-пептида не отличается у представителей трех гаплотипов (табл. 2).

**При медицинской технологии без проведения генотипирования обращает на себя внимание вероятность (частота встречаемости) фенотипа «ответа», при котором не требуется изменение дозы метформина или его замена, и вероятность фенотипа «провала», при котором необходимо либо увеличить дозу метформина, либо заменить его на другой препарат**

В динамике 3 мес. наблюдения пациентов уровень гликированного гемоглобина и ГПН снижается статистически значимо во всех подгруппах обследованных. Обращает на себя внимание, что у представителей гомозиготы по аллелю 1 (СС) и гетерозиготы (СТ) происходит

**Таблица 2. Динамика показателей гликемии при применении метформина в зависимости от гаплотипа rs 2070744 (ОНП C786T-гена эндотелиальной синтазы оксида азота), (Ме [25p; 75p])**

Показатель	Гаплотип (частота)		
	СС (0,133)	СТ (0,284)	ТТ (0,583)
НbA1c до начала терапии, %	6,90 [6,70; 7,30]# p = 0,0347	7,70 [7,10; 8,50]	7,40 [7,00; 9,40]
НbA1c через 3 мес. терапии, %	5,80 [5,00; 6,90]* p = 0,035	6,95 [6,50; 7,70]* p = 0,0268	6,60 [6,30; 7,60]* p = 0,0265
ГПН до начала терапии, ммоль/л	7,70 [7,35; 8,05]	7,90 [6,60; 9,00]	8,05 [6,20; 10,00]# p = 0,0319
ГПН через 3 мес. терапии, ммоль/л	6,30 [6,00; 7,40]* p = 0,014	6,90 [6,50; 8,00]* p = 0,028	7,30 [5,40; 8,60]* p = 0,01
С-пептид до начала терапии, нг/мл	1,85 [1,20; 2,20]	2,14 [1,48; 2,80]	2,14 [1,60; 3,14]
С-пептид через 3 мес. терапии, нг/мл	2,37 [2,05; 2,70]* p = 0,027	2,90 [1,98; 3,20]* p = 0,042	1,95 [1,04; 2,65]* p = 0,041

Примечание. НbA1, % – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, # – уровень статистической значимости различий между исходными показателями у представителей разных гаплотипов. \* – уровень статистической значимости различий между показателями до и через 3 мес. терапии.

статистически более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина на 1,05% ( $p = 0,011$ ) и 0,85% ( $p = 0,036$ ) соответственно, при этом у представителей ТТ гаплотипа  $\Delta$  HbA1c составляет 0,37% за 3 мес. наблюдений. У представителей гомозиготы по аллелю 2 (ТТ) уровень С-пептида значимо снижается на 10%, в то время как в подгруппах СС и СТ данный показатель статистически значимо возрастает на 22 и 35% соответственно относительно результатов первого обследования (табл. 2).

В результате проведенных исследований было выявлено две группы пациентов: имеющие «фенотип провала» (низкая эффективность), которым необходимы высокие дозы препарата (с развитием побочных эффектов) или его замена для достижения необходимого терапевтического эффекта, и имеющие «фенотип ответа» (достаточная эффективность) (рис. 1).

**Рисунок 1. Древо решений предполагаемой пользы от определения ОНП пациентов с впервые выявленным СД2 перед применением препарата метформин**



При проведении исследований по оценке затратной эффективности медицинской технологии применения препарата метформин с проведением предварительной процедуры генотипирования (с определением «фенотипа провала» и «фенотипа ответа») и без нее гипотетически рассчитывали показатель «затраты – эффективность» (табл. 3).

Однако при оценке стоимости лечения, кроме затрат на лекарственные препараты, стоимость процедуры генотипирования незначительна (150 – 200 руб.) и оплачивается однократно, т. к. полиморфизм гена не изменен. При медицинской технологии без проведения генотипирования обращает на себя внимание вероятность (частота встречае-

**Таблица 3. Стоимостные характеристики сахароснижающих препаратов**

Показатель цены	1 упаковка метформина 850 мг, руб.:	3 мес. лечения метформином по 850 мг 2 раза в день, руб.:
средняя	204,00	675,00
минимальная	225,00	612,00
максимальная	246,00	738,00

мости) фенотипа «ответа», при котором не требуется изменение дозы метформина или его замена, и вероятность фенотипа «провала», при котором необходимо либо увеличить дозу метформина, либо заменить его на другой препарат (табл. 4).

Таким образом, после определения «фенотипа ответа» у 1 000 пациентов при назначении только им метформина прогнозируется затрата на единицу действия от 582 860 до 868 240 руб. при снижении уровня гликированного гемоглобина за 3 мес. от 0,85 до 1,05%, в то время как при эмпирическом назначении доля пациентов с «фенотипом ответа» составит 0,133 (13,3%) и 0,284 (28,4%), а доля с «фенотипом провала» – 0,583 (58,3%). В последнем случае затраты будут представлять собой сумму из затрат на оба фенотипа (рис. 2).

Это свидетельствует о том, что процедура генотипирования перед назначением метформина с целью выявления фенотипа «ответа» позволяет уменьшить затраты на единицу эффективности сахароснижающего препарата метформин, т. е. единицу снижения уровня гликированного гемоглобина.

## Выводы

Полученные результаты обосновывают фармакоэкономическую целесообразность проведения процедуры

**Таблица 4. Показатель «затраты – эффективность» с учетом генотипирования**

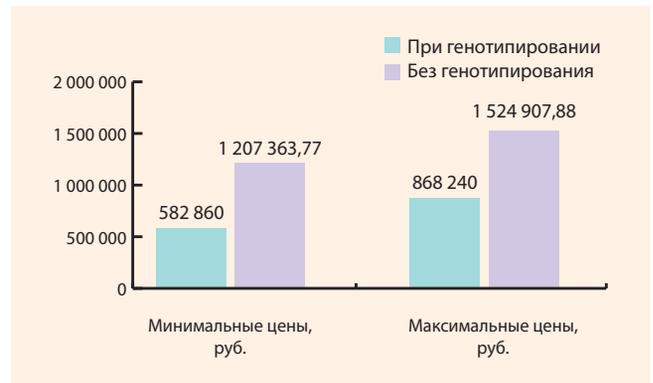
Состав	С генотипированием		Эмпирически без генотипирования		
	фенотип ответа (100%)		фенотипы ответа (13,3% + 28,4%)		фенотип провала (58,3%)
Эффективность	СС *HbA1c 1,05%	СТ *HbA1c 0,85%	СС *HbA1c 1,05%	СТ *HbA1c 0,85%	ТТ *HbA1c 0,37%
«затраты – эффективность» CER					
• средние	642,86	794,12	642,86	794,12	1824,32
• минимальные	582,86	720,00	582,86	720,00	1654,05
• максимальные	702,86	868,24	702,86	868,24	1994,60
Затраты на единицу снижения уровня HbA1c на 1 000 пациентов, руб.	от 582 860 до 868 240		На 417 пациентов от 243 052,62 до 362 056,08 + На 583 пациента 964 311,15 до 1 162 851,80 = от 1 207 363,77 до 1 524 907,88		

генетического типирования пациентов с СД2 перед началом сахароснижающей терапии. Основываясь на данных литературы, можно сделать вывод о том, что успех и эффективность сахароснижающей терапии зависят не только от своевременного начала приема пероральных сахароснижающих препаратов в монотерапии или комбинации, но и от генетических особенностей организма пациента. Полиморфизмы генов, как сами, так и в совокупности с другими факторами, влияют на успех фармакологического воздействия, определяют категории пациентов, которые в той или иной степени подвержены действию препарата, обладая т. н. «фенотипом ответа». Задачей фармакогенетики также является выявление fail phenotype-фенотипа «провала» – для определенного фармакотерапевтического подхода и тем самым устранения возможности нерациональной сахароснижающей терапии.

**Полиморфизмы генов, как сами, так и в совокупности с другими факторами, влияют на успех фармакологического воздействия, определяют категории пациентов, которые в той или иной степени подвержены действию препарата, обладая т. н. «фенотипом ответа»**

Поскольку метформин является препаратом первой линии [18 – 20] и назначается обширной категории пациентов при условии переносимости терапевтической

**Рисунок 2. Затраты на единицу эффективности при назначении метформина (по 850 мг 2 р/сут) при применении процедуры генотипирования и без нее с учетом минимальных и максимальных цен на лекарственный препарат**



дозы, необходимо изучить все особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата, в т. ч. и с позиции фармакогенетики, что позволит не только обеспечить оптимальный индивидуальный подход к схеме терапии в соответствии с определенным фенотипом «провала» или «ответа», но и создать предпосылки к формированию и обоснованию новых схем терапии с применением фиксированных комбинаций уже существующих средств.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход. *Сахарный диабет*, 2014, 2: 10-19.
- Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. *Acta Natura*, 2010, 2, 4(7): 18-34.
- Носиков В.В., Серегин Ю.А. Молекулярная генетика сахарного диабета типа 1: достижения и перспективы. *Молекулярная биология*, 2008, 42(5): 867-879.
- Miranda JA, Belo VA, Souza-Costa DC. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1-2): 155-160. doi: 10.1007/s11010-012-1456-y.
- Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2013, 4: 11-16.
- Vecoli C et al. T(-786) C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 92. doi: 10.1186/1471-2350-13-920015813 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/13/92>.
- Nakayama M et al. T-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*, 1999, 99: 2864-2870.
- Alkharfi KM, Al-Daghri NM, Al-Attas OS et al. Variants of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with components of metabolic syndrome in an Arab population. *Endocr J*, 2012, 59(3): 253-263. Epub 2012 Jan 12.
- Dellamea BS et al. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1): 17. doi: 10.1186/1758-5996-6-17.
- Ezzidi I. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786T>C gene variants with diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*, 2008, 22(5): 331-338. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.011.
- Ezzidi I et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786C polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(4): 542-546.
- Matsa LS et al. Haplotypes of NOS3 gene polymorphisms in dilated cardiomyopathy. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70523. doi: 10.1371/journal.pone.0070523. Print 2013.
- Бондарь И.А., Климентов В.В. Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа: новые данные об известном препарате. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*, 2010, 1: 14-18.
- Кравчук Е.Н., Галагузда М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. *Сахарный диабет*, 2013, 1: 5-14.
- Bestermann WH Jr. The ADMA-Metformin Hypothesis: Linking the Cardiovascular Consequences of the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Cardiorenal Med*, 2011, 1(4): 211-219.
- Зорина В.В. Основы полимеразной цепной реакции. М., 2012. 80 с.
- Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. 3-е изд., доп. с приложениями. М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. 778 с.
- Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2010, 3: 83-90.
- Александров А.А. Метформин – «миледи» сахарного диабета. *РМЖ*, 2012, 14: 666-670.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-е изд. М.: ФГБУ ЭНЦ, 2014. 112 с.

# ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

## ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА

В настоящей работе представлены результаты лечения и профилактики хронического катарального гингивита путем включения в комплекс индивидуальных гигиенических мероприятий ополаскивателя на основе растительных компонентов, что определяет его антисептическое и противовоспалительное действие. Также в состав ополаскивателя включен фторид, оказывающий противокариозное действие, что позволяет рекомендовать его для ежедневной профилактики заболеваний пародонта и кариеса. В обследовании участвовали 40 пациентов в возрасте 18–28 лет с диагнозом хронический генерализованный катаральный гингивит, которые были разделены на две группы. Группа сравнения (20 человек) получала лечение по общепринятой стандартной схеме, основная группа (20 человек) получала стандартную терапию и ополаскиватель. Анализ полученных результатов показал клиническую эффективность использования ополаскивателя в комплексе индивидуальных гигиенических мероприятий, оказывая положительное влияние на сокращение сроков купирования воспалительного процесса в пародонте. Ежедневное использование ополаскивателя на основе растительных компонентов и фторида сдерживает размножение патогенной микрофлоры зубной бляшки и создает условия для продолжительной ремиссии катарального гингивита.

*Ключевые слова:* заболевания пародонта, хронический катаральный гингивит, гигиена полости рта.

Y.L. OSIPOVA, PhD in medicine, N.V. BULKINA, MD, Prof.

Razumovskogo Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia

OPTIMIZATION OF COMPLEX THERAPY OF CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS

This paper presents the results of treatment and prevention of chronic catarrhal gingivitis by including in a set of individual hygienic measures of vegetable-based oral rinse which determines its antiseptic and anti-inflammatory properties. Also the oral rinse providing anti-caries effect can be recommended for daily prevention of periodontal disease and caries. The examination involved 40 patients aged 18–28 years old with a diagnosis of chronic generalized catarrhal gingivitis who were divided into two groups. The comparison group (20 persons) received treatment according to the generally accepted standard scheme, the main group (20 patients) received standard therapy and an oral rinse. The analysis of the obtained results indicated clinical efficiency of the use of oral rinse in a set of individual hygienic measures, exerting a positive influence on shortening of inflammation in the periodontium. Daily use of oral use based on vegetable components and fluoride inhibits growth of pathogenic microflora of dental plaque and creates conditions for lasting remission of catarrhal gingivitis.

*Keywords:* periodontal disease, chronic catarrhal gingivitis, oral hygiene.

**В**оспалительные заболевания пародонта в настоящее время остаются одной из наиболее сложных проблем стоматологии. Несмотря на улучшение стоматологической помощи, число больных гингивитом и пародонтитом остается весьма значительным, что оказывает негативное влияние на качество жизни человека [1, 2, 5, 14]. По данным ВОЗ, 64–98% всего населения в возрасте от 35 до 44 лет страдает гингивитом и пародонтитом [6, 12, 15]. На территории России патология пародонта выявляется у 60–98% обследованных в разных возрастных группах, при этом распространенность гингивита у подростков достигает 83–98% [8, 13]. Определяющим фактором в развитии гингивита являются микроорганизмы, которые проявляют свои патогенные свойства на фоне плохой гигиены полости рта и снижения резистентности организма [3, 4, 7]. Таким образом, адекватное, своевременное лечение и профилактика гингивита являются ключевым фактором в решении про-

блемы предотвращения развития воспалительных заболеваний пародонта [9, 11]. Определяющим компонентом в лечении и профилактике хронического катарального гингивита является эффективная гигиена полости рта [6, 10, 11]. Высокой эффективностью в профилактике воспалительных заболеваний пародонта обладает ополаскиватель на растительной основе, который предназначен для включения в комплекс индивидуальных гигиенических мероприятий в сочетании с зубной пастой, щеткой, флоссом и другими средствами гигиены. Данный ополаскиватель – это оригинальное по составу средство гигиенического ухода за ротовой полостью и устранением неприятного запаха изо рта. В состав ополаскивателя входит: вода, этанол, фенолсалицилат, макрогол глицеролаолеат, шалфейное масло, мятное масло, тимол, гвоздичное масло, эвгенол, натрия дигидрофосфат, соляная кислота, натрия фторид. Массовая доля фторида 0,01% (F). Массовая доля спирта 60%. Использование растительных

компонентов в составе препарата определяет его анти-септическое и противовоспалительное действие. Содержание фторида, массовая доля которого составляет 0,01%, обуславливает кариепротективное свойство препарата и позволяет рекомендовать его для ежедневной профилактики не только воспалительных заболеваний пародонта, но и кариеса.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения и профилактики хронического катарального гингивита путем включения в комплекс индивидуальных гигиенических мероприятий ополаскивателя на растительной основе с включением фторида.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели в обследовании участвовали 40 пациентов в возрасте 18–28 лет с диагнозом *хронический генерализованный катаральный гингивит*, которые были разделены на две группы. Группа сравнения (20 человек) получала лечение по общепринятой стандартной схеме. Основная группа (20 человек) получала стандартную терапию и ополаскиватель в составе индивидуальной гигиены полости рта. Ополаскиватель для гигиенических полосканий полости рта по 15–30 капель концентрата разводили в 1/3 стакана (50 мл) теплой воды, применяли два раза в день (утром и вечером) после чистки зубов.

Диагностику заболеваний пародонта осуществляли в соответствии с классификацией болезней пародонта, принятой на XVI пленуме Всероссийского общества стоматологов (1983) и по МКБ-10. Проводили комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов с определением индексных показателей: ОНI-s (Green J.C., Vermillion J.R., 1964), Muhlemann, в модификации (Cowell R. et al., 1975), Flesar T. J. (1980), PMA (Parma, 1960), PI (Russel A.L., 1956) и рентгенологическую диагностику зубочелюстной системы. В первое посещение пациентов обучали стандартному методу чистки зубов, осматривали средства гигиены пациента и давали рекомендации по их подбору и технике использования. Всем больным проводили профессиональную гигиену полости рта. Контроль индивидуальной гигиены и клинический осмотр проводили с использованием индексов через 5, 10, 30 дней. В дальнейшем наблюдение за пациентами проводили через 2 и 6 месяцев после лечения. Анализ результатов индивидуальной гигиены у обследованных пациентов показал, что низкий уровень гигиены у 82% пациентов был связан с наличием кровоточивости десен

**На территории России патология пародонта выявляется у 60–98% обследованных в разных возрастных группах, при этом распространенность гингивита у подростков достигает 83–98%**

при чистке зубов, так как большинство пациентов нерегулярно чистили зубы, способствуя накоплению зубного налета, и, как следствие, прогрессированию воспалительного процесса. При оценке гигиенического состояния полости рта у всех пациентов в исследуемых груп-

пах выявлены высокие значения индексов гигиены, которые не имели достоверных различий между собой. Так, у пациентов группы сравнения индекс ОНI-s составлял ( $2,33 \pm 0,21$ ), у пациентов основной группы (ОНI-s =  $2,51 \pm 0,22$ ). Все полученные показатели соответствовали неудовлетворительной гигиене полости рта. Объективно регистрировали отек, гиперемия десны, болезненность при пальпации. Положительной пробой Шиллера – Писарева подтверждали наличие воспалительного процесса (рис. 1).

**Рисунок 1.** Пациентка М., 20 лет. Хронический катаральный гингивит. Положительная проба Шиллера – Писарева. Обильное отложение зубного налета



Индексы PMA и Muhlemann до лечения у больных основной группы (PMA =  $46,41 \pm 2,17\%$ ; Muhlemann =  $1,38 \pm 0,18$ ) и группы сравнения (PMA =  $49,29 \pm 1,91\%$ ; Muhlemann =  $1,26 \pm 0,26$ ) соответствовали воспалению средней степени тяжести и не имели достоверных различий между собой. На ортопантограммах патологических изменений костной ткани не выявлено.

**Результаты исследования.** Анализ полученных результатов показал, что у пациентов основной группы при использовании ополаскивателя наблюдалась наилучшая динамика купирования симптомов катарального воспаления. Срок устранения болевых ощущений составил  $6,7 \pm 0,67$  дня, у больных группы сравнения –  $9,2 \pm 1,38$  дня. При использовании ополаскивателя аллергических реакций и нежелательных эффектов отмечено не было. Наряду с клиническим улучшением состояния, определялась положительная динамика индексных показателей. Через 10 дней после лечения у всех обследованных пациентов значения индексов гигиены и PMA не имели существенных различий.

Анализ динамики индексов гигиены полости рта у пациентов, которые в составе индивидуальной гигиены ежедневно применяли ополаскиватель, показал наилучшие значения как через 2 месяца (ОНI-s =  $0,41 \pm 0,12$ ), так и через 6 месяцев (ОНI-s =  $0,49 \pm 0,15$ ) после лечения, что достоверно различалось с показателями гигиены в группе сравнения (ОНI-s =  $1,31 \pm 0,22$ ) и (ОНI-s =  $1,70 \pm 0,30$ )

**Рисунок 2.** Пациентка М., 20 лет. Интактный пародонт. Через 30 дней после лечения катарального гингивита. Ежедневное применение ополаскивателя



**Рисунок 3.** Пациентка М., 20 лет. Интактный пародонт. Через 60 дней после лечения катарального гингивита. Ежедневное применение ополаскивателя



соответственно ( $p < 0,05$ ). Хорошая гигиена полости рта и ежедневное применение ополаскивателя способствовали купированию воспаления в пародонте, которое подтверждалось отрицательными индексами РМА в течение 6 месяцев наблюдений и наступлением продолжительной ремиссии (рис. 2, 3).

У пациентов группы сравнения через 2 и 6 месяцев определяли ухудшение гигиены полости рта (ОИ-с =  $1,71 \pm 0,15$  и  $2,11 \pm 0,18$  соответственно), что привело к обострению гингивита через 2 месяца у 20% (РМА =  $19,23 \pm 1,20\%$ ) и у 25% пациентов (РМА =  $23,11 \pm 2,18\%$ ) через 6 месяцев после проведенного лечения.

## ВЫВОДЫ

Применение ополаскивателя на основе растительных средств и фторида в комплексе индивидуальных гигиенических мероприятий оказывает положительное влияние на течение хронического катарального гингивита, что

проявляется в сокращении сроков купирования воспалительного процесса, значительном уменьшении клинических проявлений. Ежедневное использование ополаскивателя сдерживает размножение патогенной микрофлоры зубной бляшки, создавая условия для продолжительной ремиссии. Таким образом, положительная оценка

**Хорошая гигиена полости рта и ежедневное применение ополаскивателя способствовали купированию воспаления в пародонте, которое подтверждалось отрицательными индексами РМА в течение 6 месяцев наблюдений и наступлением продолжительной ремиссии**

клинической эффективности ополаскивателя позволяет рекомендовать его в качестве гигиенического средства для ухода за полостью рта при воспалительных заболеваниях пародонта.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение. М.: МИА, 2004: 32-45.
2. Грудянов А.И., Фоменко Е.В. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта. М.: МИА, 2010: 10-28.
3. Дмитриева Л. А., Крайнова А.Г. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта. *Пародонтология*, 2004, 1(30): 8-15.
4. Зорина О.А., Кулаков А.А., Грудянов А.И. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта. *Стоматология*, 2011, 1: 73-78.
5. Ковалевский А.М. Лечение пародонтита: практическое руководство. М.: МИА, 2010: 160.
6. Кузьмина И.Н., Лапатина А.В. Опыт применения комплекса лечебно-профилактических средств для профилактики стоматологических заболеваний. *Dental Forum*, 2009, 2: 33-39.
7. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г. Бактериальный фактор как участник инфекционно-воспалительного процесса в полости рта. *Российский стоматологический журнал*, 2013, 4: 19.
8. Леус П.А. Микробный биофильм на зубах. Физиологическая роль и патогенное значение. *Стоматологический журнал*, 2007, 2: 100-111.
9. Лукиных Л.М. Оптимизация комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Изд-во НГМА, 2013: 122.
10. Масумова В.В., Булкина Н.В., Осипова Ю.Л. Отдаленные результаты лечения хронических гингивитов. *Современные наукоемкие технологии*, 2008, 3: 86-88.
11. Осипова Ю.Л., Булкина Н.В. Течение воспалительных заболеваний пародонта у больных хроническим геликобактерным гастритом. *Современные наукоемкие технологии*, 2007, №5: 36-37.
12. Теблочева Л.М., Гуревич К.Г. Факторы риска развития хронического генерализованного пародонтита. *Институт стоматологии*, 2014, 2: 54-56.
13. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Антимикробная терапия в стоматологии. М.: МИА, 2004: 144.
14. Eke PI, Dye BA, Wei L. Periodontal Disease Surveillance workgroup. James Beck (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), Gordon Douglass (Past President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washington). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*, 2012: 914-920.
15. Shay K. Oral infections in the Elderly – Part I: Bacterial infections of the Mouth. *Clinical Geriatrics*, 2006, 14(6): 34-45.

# СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

## И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

В статье рассмотрены возможные изменения со стороны органов и тканей полости рта при заболеваниях органов пищеварения, а также изменения, возникающие под влиянием лекарственной терапии этих заболеваний. Для профилактики и лечения воспалительных изменений полости рта у гастроэнтерологических пациентов рекомендовано применение натуральных растительных препаратов (зубные пасты, ополаскиватели, спреи).

**Ключевые слова:** стоматология, полость рта, болезни органов пищеварения, лекарственная терапия.

L.Yu. TRUKHAN, PhD, D.I. TRUKHAN, MD, PhD, professor

STOMATOLIGICAL PROBLEMS OF GASTROENTEROLOGICAL PATIENTS AND THEIR POSSIBLE SOLUTIONS

Omsk state medical university Ministry for Public Health of the Russian Federation

The article discusses possible changes in the organs and tissues of the oral cavity in diseases of the digestive system, as well as changes occurring under the influence of drug therapy of these diseases. For the prevention and treatment of inflammatory changes of the oral cavity in gastroenterological patients may use drug and Parodontocide.

**Keywords:** stomatology, the oral cavity, digestive system diseases, drug therapy.

В системе взаимоотношений врача-интерниста с другими специалистами наименее изученными являются аспекты их взаимодействия с врачом-стоматологом. В первую очередь это связано с изолированным структурным расположением городских и областных стоматологических клиник от других лечебных учреждений. Во вторую очередь следует отметить взаимную недооценку изменений со стороны органов и тканей полости рта при различных заболеваниях внутренних органов и под влиянием лекарственной терапии этих заболеваний [1, 2].

Вместе с тем часто причина обращения пациента к стоматологу обусловлена наличием соматической патологии, и на прием к врачу-стоматологу приходят не абсолютно соматически здоровые пациенты, проблемы которых ограничиваются полостью рта. С другой стороны, наличие определенных изменений со стороны органов и тканей полости рта и соответствующая консультативная помощь стоматолога могут помочь интернисту в диагностике и адекватном лечении пациента [1, 2].

Болезни органов пищеварения часто сопровождаются различными изменениями со стороны органов и тканей полости рта. Это объясняется морфофункциональным сходством слизистой оболочки полости рта и пищеварительного тракта, а также наличием тесной взаимосвязи различных отделов желудочно-кишечного тракта с его начальным отделом – полостью рта, осуществляемой посредством анатомических, физиологических и гуморальных взаимосвязей [1, 3, 4].

При ряде заболеваний, например гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), воспалительных заболе-

ваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), наличие у пациента изменений со стороны органов и тканей полости рта вносит определенный вклад в их диагностику [5–7].

Специфические стоматологические симптомы ГЭРБ (жжение языка, щек, нарушение вкусовых ощущений, поражение твердых тканей зубов – истончение и эрозии эмали зубов, кариес, пародонтит, гранулема) выделены отдельной группой среди внепищеводных клинических проявлений заболевания [8, 9]. Следует отметить, что термин «пародонтит» является синонимом термина «periodontitis» в английской транскрипции. Группа экспертов по ГЭРБ (Монреаль, 2006) отмечает, что рефлюкс-кариес является достоверно связанным с ГЭРБ внепищеводным симптомом заболевания. Специфичным клиническим симптомом для ГЭРБ является и слюнотечение вследствие ваготонии, характерной для большинства пациентов с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта [9, 10].

При заболеваниях желудка к субъективным жалобам пациента относятся ощущение жжения, болезненности в различных отделах языка, особенно при приеме раздражающей пищи. Парестезии и неприятные ощущения в языке являются специфичными симптомами дефицита витаминов группы В, особенно витамина В<sub>12</sub>. Пациенты часто указывают на извращение вкусовых ощущений, в первую очередь на металлический привкус во рту, особенно по утрам [9].

Практически у всех больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки выявляется гингивит, тяжесть которого находится в прямой зависимости от

характера течения и давности основного заболевания. В период обострения язвенной болезни наблюдаются отек слизистой оболочки полости рта, гиперемия и гипертрофия нитевидных и грибовидных сосочков языка, снижается вкусовая чувствительность к сладкому [1, 4].

Большое значение в развитии заболеваний желудка и 12-перстной кишки придается инфекционному фактору – инфекции *Helicobacter pylori* (Hр). Естественным резервуаром для Hр могут служить пародонтальные карманы. Обнаружение *H. pylori* в зубном налете (зубной бляшке) [11, 12], а в последующем в ротовой жидкости и содержимом пародонтальных карманов [13–15], позволяет рассматривать полость рта как резервуар и дополнительный источник реинфицирования организма *H. pylori* после проведенной эрадикации. В ряде исследований отмечены положительные ассоциации между наличием *H. pylori* в зубном налете и желудке [16, 17] и с желудочно-пищеводным рефлюксом [18, 19]. Таким образом, присутствие Hр в полости рта может быть источником реинфекции у пациентов с язвенной болезнью и хеликобактер-ассоциированным гастритом.

При панкреатите и хронических заболеваниях печени возможно наличие в клинической картине синдрома Шегрена (Съегрена), или «сухого синдрома», при котором характерно аутоиммунное поражение слюнных желез. Для распознавания синдрома Шегрена используют триаду признаков: сухой кератоконъюнктивит; ксеростомия и/или паренхиматозный паротит; наличие заболевания в патогенезе которого участвуют аутоиммунные реакции. Наличие первых двух признаков позволяет поставить диагноз «сухого» синдрома, болезни Шегрена, наличие всех трех признаков – синдрома Шегрена (вторичного синдрома Шегрена). Болезнь Шегрена (первичный синдром Шегрена) – хроническое воспалительное заболевание экзокринных желез, прежде всего слюнных и слезных, с постепенным развитием их секреторной недостаточности в сочетании с различными системными проявлениями [20, 21].

Для клинической картины болезни Шегрена характерны следующие изменения со стороны органов и тканей полости рта: рецидивирующий паротит или постепенное увеличение слюнных желез; сухость слизистых полости рта (носоглотки) и быстрое развитие множественного, преимущественно пристеночного, кариеса зубов. Одним из ведущих симптомов является ксеростомия, проявляющаяся в первую очередь при жевании и глотании. Из-за отсутствия слюны с ее бактерицидным действием часто развиваются трещины губ, гингивит, язвенный стоматит, кариес зубов. К возможным осложнениям относятся инфицирование и развитие лимфосаркомы слюнных желез [1, 20, 21].

У пациентов с патологией поджелудочной железы часто выявляются различные иммунные нарушения [22, 23]. Тесную связь поджелудочной железы и слюнных желез демонстрирует наличие антител к тканевому антигену слюнных желез у 1/3 больных хроническим панкреатитом с наличием антител к тканевому антигену поджелудочной железы.

Воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта могут служить первыми клиническими проявлениями болезни Крона или же наблюдаться одновременно с поражением подвздошной и толстой кишок [24, 25]. Чаще всего обнаруживаются афтозный стоматит, макрохейлия (увеличение губ) или изменения рельефа слизистой оболочки в виде «бульжной мостовой». Приблизительно у 10% больных с неспецифическим язвенным колитом обнаруживаются афты на слизистой оболочке ротовой полости, исчезающие по мере снижения активности основного заболевания. Практически специфичной для язвенного колита считается пиостомы с вегетациями (*Pyostomatitis vegetans*). При этом на слизистой оболочке щек, губ, неба возникают припухлости, переходящие в темные щелевидные язвы и папиллярные разрастания.

Появление у пациента жалоб и изменений со стороны органов и тканей полости рта возможно и вследствие проводимой лекарственной терапии заболеваний пищеварительной системы [1, 2, 26, 27].

Так, прием пациентами антисекреторных препаратов (ингибиторы протонного насоса, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, антациды и алгинаты) может сопровождаться появлением сухости во рту, изменением вкусовых ощущений. Регулятор моторной функции ЖКТ итприда гидрохлорид может вызывать повышенное слюноотделение [10]. Среди побочных эффектов омепразола, эзомепразола, рабепразола указывается стоматит, у декслансопразола – сухость во рту, кандидоз полости рта, отек слизистой полости рта.

***При ряде заболеваний, например гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), наличие у пациента изменений со стороны органов и тканей полости рта вносит определенный вклад в их диагностику***

При приеме антибиотиков возможно развитие кандидоза слизистой оболочки полости рта, обусловленное биологическим действием препаратов. Использование в схеме эрадикации хеликобактерной инфекции 1-й линии кларитромицина предполагает возможность развития нарушения вкуса (искажение и изменение восприятия вкуса); глоссита, стоматита, изменения цвета языка и цвета зубов (в большинстве случаев обратимое). Обесцвечивание зубов обычно восстанавливается профессиональной чисткой у стоматолога [1, 2, 4].

Назначение пациенту схемы эрадикации Hр 2-й линии предполагает появление возможных побочных эффектов метронидазола и тетрациклина со стороны органов и тканей полости рта. Так, прием метронидазола может сопровождаться изменением вкусовых ощущений, металлическим привкусом во рту, сухостью во рту, возможно развитие глоссита и стоматита. Применение тетрациклина, кроме общеизвестного необратимого изменения цвета зубов у детей в период их развития, предполагает возможность появления сухости во рту, глоссита,

изменения цвета языка. При использовании антибиотиков резерва – рифабутина и рифампицина возможно красно-коричневое окрашивание языка, слюны и других биологических жидкостей организма.

Прием целого ряда препаратов для лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей также может сопровождаться побочными эффектами со стороны органов и тканей полости рта – сухостью во рту (метацин, платифиллин, атропин, пирензепин, гиосцина бутилбромид, бенциклана фумарат), изменением вкусовых ощущений. Развитие аллергических реакций возможно при приеме пинаверия бромида, бенциклана фумарата, мебеверина (крапивница, отек Квинке), гиосцина бутилбромид (кожная сыпь).

Развитие аллергических реакций, в том числе с клиническими проявлениями со стороны слизистой оболочки полости рта, может отмечаться при использовании ингибиторов протеаз (ингитрил, контрикал, гордокс) и приеме ферментных препаратов (препаратов панкреатина) у пациентов с патологией поджелудочной железы.

Лечение хронических заболеваний печени противовирусными препаратами (интерфероны, аналоги нуклеозидов) может сопровождаться извращением вкуса, сухостью во рту, кровоточивостью десен, глосситом, катаральным и язвенным стоматитом, кандидозом полости рта. При длительном приеме пациентами глюкокортикоидных гормонов (ГКС) стоматологу следует учитывать их иммунодепрессивное действие, проявляющееся замедлением процессов регенерации, снижением устойчивости к инфекциям. Применение других препаратов с иммунодепрессивным действием (метотрексат, азатиоприн и др.) дополнительно может сопровождаться развитием язвенного стоматита, гингивита, повышенной кровоточивости (вследствие развития тромбоцитопении).

***Воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта могут служить первыми клиническими проявлениями болезни Крона или же наблюдаться одновременно с поражением подвздошной и толстой кишок. Чаще всего обнаруживаются афтозный стоматит, макрохейлия (увеличение губ) или изменения рельефа слизистой оболочки в виде «булыжной мостовой»***

У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника также следует помнить о возможных побочных эффектах лекарственных препаратов, применяемых для лечения этих заболеваний. Для инфликсимаба, аминосалицилатов, ГКС и иммуносупрессоров характерны повышенная кровоточивость (вследствие тромбоцитопении) и угнетение иммунитета, проявляющееся замедлением заживления ран, снижением устойчивости к инфекциям. Использование инфликсимаба может быть причиной хейлита, отека лица и губ аллергического генеза, герпетических высыпаний, лимфоаденопатии, васкулита (преимущественно кожного), кандидоза полости рта. При приеме аминосалицилатов отмечается

сухость во рту и стоматит. Терапия иммуносупрессорами (метотрексат, азатиоприн и др.) может сопровождаться развитием язвенного стоматита и гингивита [27].

***Прием целого ряда препаратов для лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей также может сопровождаться побочными эффектами со стороны органов и тканей полости рта – сухостью во рту (метацин, платифиллин, атропин, пирензепин, гиосцина бутилбромид, бенциклана фумарат), изменением вкусовых ощущений***

Безусловно, при наличии у гастроэнтерологического пациента стоматологических проблем оптимальным является участие стоматолога в его курации. Однако традиционно основными поводами обращения к стоматологу являются острая зубная боль и появление кариеса. Обращения по поводу изменений слизистой оболочки полости рта и профилактические визиты в структуре причин посещения стоматолога в большинстве опросов составляют лишь около 10%. Кроме этого, отмечается и отчетливая тенденция «откладывания на потом» визита к стоматологу, объясняемая боязнью, отсутствием времени, материальными затруднениями и другими причинами [28–30].

В этой связи при курации гастроэнтерологических пациентов с наличием стоматологических проблем интернисту целесообразно дать пациенту и определенные лечебно-профилактические рекомендации, что особенно актуально с учетом возможных побочных эффектов лекарственной терапии. Необходимо рекомендовать современные натуральные средства по уходу за полостью рта (зубная паста, ополаскиватель, спрей), произведенные по стандартам GMP, в состав которых входят масла и экстракты шалфея и мяты, гвоздичное масло, фенилсалицилат, тимол, эвгенол, натрия фторид, оказывающие воздействие на различные симптомы, обладая противовоспалительным, антибактериальным, антикариозным и дезодорирующим эффектами.

Применение в стоматологической практике натуральных растительных препаратов помогает снять воспаление, раздражение, боль, жжение, отек, уменьшить кровоточивость десен и неприятный запах изо рта. Их состав подобран таким образом, чтобы обеспечивать воздействие на разные группы микроорганизмов ротовой полости независимо от этиологического фактора. Например, тимол и эфирные масла оказывают антисептическое (антибактериальное и противогрибковое действие) на слизистую оболочку ротовой полости и десен. Тесты *in vitro* доказали, что эфирные масла шалфея обладают бактерицидным действием в отношении грампозитивных и грамотрицательных бактерий, а также фунгицидным действием против *Candida albicans*. Также необходимо отметить, что в состав некоторых средств входит натрия фторид, стимулирующий минерализацию твердых тканей зуба, способствуя созреванию и увеличению твердости зубной эмали, предохраняя зубы от развития кариеса.

Эффективность и безопасность применения растительных препаратов продемонстрирована в ряде клинических исследований в лечении воспалительных заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит) и воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта [31–33]. Их применение позволяет стабилизировать воспалительный процесс, уменьшить степень функциональных и структурных нарушений пародонта, нормализовать состав микрофлоры полости рта, обеспечить стабильную положительную динамику пародонтальных индексов и в итоге повысить эффективность лечения.

При воспалительных заболеваниях полости рта (стоматит, гингивит, пародонтоз) рекомендовано использо-

вать комплекс средств: зубную пасту – чистить зубы не менее 2 раз в день утром и вечером 2–3 минуты, затем использовать раствор для местного применения – ежедневно утром и вечером после чистки зубов или спрей – наносить в виде орошений на полость рта. В течение дня, после приема пищи, между чисткой зубов рекомендовано применять ополаскиватель.

Знание гастроэнтерологами и стоматологами изменений со стороны органов и тканей полости рта при заболеваниях пищеварительной системы, а также возможного влияния лекарственной терапии этих заболеваний на состояние полости рта, их профилактика и лечение позволят улучшить качество оказания медицинской помощи и улучшить качество жизни пациентов.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. 208 с.
- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*, 2011, 7: 8-14.
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
- Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 3: 88-91.
- Трухан Л.Ю., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при болезнях органов пищеварения. *Dental Tribune*, 2013, 5: 7.
- Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при болезнях органов пищеварения. Материалы XX международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Омск, 4-6 марта 2014 г.). Омск: Изд-во ОмГМА, 2014. С. 197-9.
- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов. *Dental Tribune Russia*, 2015, 2: 12.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЕГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2009, 6: 4-12.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с.
- Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 5: 77-85.
- Bickley J, Owen RJ, Frazer AG. Evaluation of the polymerase chain reaction for detecting the uve C gene of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samplex and dental plaque. *J. Clinic. Microbiol.*, 1993, 39: 338-44.
- Nguyen AH, Engstrand L, Genta RH. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription polymerase chain reaction. *J. Clinic. Microbiol.*, 1993, 31: 783-7.
- Santamaria MJ, Varea C V, Munoz Almagro MC. Dental plaque in *Helicobacter pylori* infection. *An Esp Pediatr*, 1999, 50: 244-6.
- Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Am J Public Health*, 2002, 92: 1809-15.
- Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее. *Пародонтология*, 2009, 1: 3-6.
- Butt AK, Khan AA, Khan AA et al. Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients. *J Pak Med Assoc*, 2002, 52: 196-200.
- Cellini L, Allocati N, Piattelli A et al. Microbiological evidence of *Helicobacter pylori* from dental plaque in dyspeptic patients. *New Microbiol*, 1995, 18: 187-92.
- Savoldi E, Marinone MG, Negrini R et al. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque determined by immunoperoxidase. *Helicobacter*, 1998, 3: 283-7.
- Mattana CM, Vega AE, Flores G et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from dental plaque. *Rev Argent Microbiol*, 1998, 30: 93-5.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани, и их лекарственной терапии. *Consilium Medicum*, 2014, 1: 79-82.
- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при диффузных заболеваниях соединительной ткани. *Dental Tribune*, 2014, 2: 25.
- Трухан Д.И. Аутоиммунный вариант течения хронического панкреатита. *Российский гастроэнтерологический журнал*, 1999, 2: 54-61.
- Трухан Д.И. Клинико-иммунологические варианты течения хронического панкреатита. *Терапевтический архив*, 2001, 2: 20-4.
- Лазебник Л.Б., Лычкова А.Э., Михайлова З.Ф. Полиморбидность при воспалительных заболеваниях кишечника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, 1: 35-8.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 4: 81-7.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2015. 124 с.
- Гринин В.М., Караханян В.Т., Максимовский Ю.М. Анализ причин обращаемости пациентов в платные стоматологические учреждения и оценка ими качества работы врачей. *Стоматология для всех*, 2003, 2. URL: [http://www.e-stomatology.ru/prensa/periodika/st\\_d\\_f/2\\_2003/#1](http://www.e-stomatology.ru/prensa/periodika/st_d_f/2_2003/#1)
- Родина Т.С., Коновалов О.Е. Причины обращения за стоматологической помощью взрослого населения крупного города в медицинские организации различных форм собственности. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*, 2010, 2: 68-72.
- Воробьев М.В. Причины обращения за медицинской помощью стоматологических пациентов с наркотической зависимостью. *Фундаментальные исследования*, 2013, 7(1): 36-41.
- Рабинович И.М., Григорьянц Л.А., Герчиков Л.Н., Гурин А.Н., Островский А.Д. Опыт клинического применения препарата «Пародонтоцид» при патологии слизистой оболочки рта. *Медицинский бизнес*, 2008, 1(163): 42-5.
- Макеева И.М., Туркина А.Ю., Полякова М.А., Бабина К.С. Применение раствора Пародонтоцид в комплексном лечении и профилактике гингивита. *Стоматология*, 2013, 6: 29-32.
- Туркина А.Ю. Использование препаратов серии «Пародонтоцид» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Фарматека*, 2014, 3: 14.

# КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТИТА

Воспалительные заболевания пародонта – распространенная патология. Грамотное применение средств оральной гигиены поможет предупредить процесс формирования и роста зубных отложений, а следовательно, избежать развития воспалительных явлений в прилегающей к зубу десне. В статье представлена индивидуальная гигиеническая программа профилактики стоматологических заболеваний, т. к. рекомендации чистить зубы дважды в день не соответствуют современным представлениям об оральной гигиене.

**Ключевые слова:** пародонт, воспаление, гигиена полости рта.

S.B. ULITOVSKY, MD, Prof., Pavlov First Saint-Petersburg Medical University  
COMPLEX THERAPY OF PARODONTITIS INFLAMMATORY DISEASES

Parodontium inflammatory diseases is a widespread pathology. Reasonable application of oral hygiene means allows prevention of the process of formation and development of the tooth deposits and consequently avoidance of inflammatory disease development in the gum adjoining the tooth. The article provides an individual hygienic program of dental disease prevention, i.e. recommendations to clean teeth two times per day doesn't correspond to modern ideas about oral hygiene.

**Keywords:** parodontium, inflammation, oral cavity hygiene.

**П**роблема профилактики возникновения и развития воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) не так проста, как могло бы показаться на первый взгляд. Сегодня мы знаем, что основным этиопатогенетическим фактором ВЗП является зубной налет. Исходя из этого постулата следует: удалите зубной налет и у вас не будет никаких проблем с пародонтом. Но эта вторая часть данного постулата далеко не всегда срабатывает. Почему же? Да потому, что мы слишком механистически подходим к вопросу развития заболеваний у человека, и такая форма изучения заболеваний, как правило, нас подводит. И подводит именно из-за того, что организм человека – это живое существо, а не механическая конструкция. Когда к живому организму начинают применять все законы механики, то они перестают работать. У живого организма свои механизмы взаимодействия, которые и определяют ход течения заболевания. Состояние организма постоянно меняется на протяжении суток, месяцев, лет, и эти изменения зависят от окружающей среды и массы внешних факторов, которые сами постоянно меняются. Совсем непросто приспособиться к ним. Соматические заболевания и стоматологическая патология взаимосвязаны и взаимозависимы. Чем сложнее у человека букет общесоматических заболеваний, тем тяжелее будут проявляться изменения в полости рта [1–9].

Под комплексным лечением ВЗП мы подразумеваем сочетание консервативных, хирургических и ортодонтических методов профилактики. С тем чтобы облегчить и упростить комплекс лечебных процедур, необходимо максимально ухаживать за своим организмом, избегая всевозможных стрессовых ситуаций и перегрузок. Сбалансированное питание и качественный гигиенический уход за полостью рта являются источниками благополучия организма и продлевают срок службы отдель-

ных органов и тканей. Исходя из потребности регулярно проводить гигиенические мероприятия, необходимо правильно подобрать надлежащие средства оральной гигиены. Их выбор зависит от непосредственного стоматологического и гигиенического статуса конкретного человека. У каждого человека имеются свои особенности проявления тех или иных патологических состояний и их сочетаний между собой, что и будет определять особенности подбора и направленности использования средств личной гигиены.

Чтобы правильно подобрать средства гигиены, необходимо знать, какие компоненты входят в их состав и какую они играют роль.

После приема пищи pH зубного налета на контактной поверхности зуба и в межзубном промежутке падает до 4,0–4,5. Время восстановления pH среды в этих местах до 7,0 достигает 2 ч, если не предпринимаются никакие способы ускорить данный процесс. Именно по этой причине и пытаются создавать новые средства оральной гигиены или вводить в уже используемые какие-либо активные вещества, способствующие более быстрому восстановлению pH после приема пищи, что уже само по себе снижает количество вырабатываемой патогенной микрофлорой кислот, разрушающих целостность твердых тканей зубов. По этой же причине используют профилактические жевательные резинки, содержащие ксилит, в течение 15–20 мин после еды. Из этих же соображений применяют ксилит в зубных пастах.

Хотя есть и другие, на наш взгляд, малоперспективные, идеи, типа создания лазерной зубной щетки. Нам представляется, что использование лазера должно ограничиваться разумными и целесообразными направлениями.

Однако такие идеи витают в воздухе, но не все они могут быть реализованы в силу своей малой целесообразности, разумности и эффективности. Они чем-то

напоминают ионные щетки, которые должны были устранять налет еще чуть ли не до соприкосновения с ним.

К сожалению, очень часто все обучение пациента навыкам личной гигиены полости рта сводится к традиционному «чистить зубы дважды в день», что на самом деле тоже не столь однозначно, не говоря уж о том, что далеко не все знают, что чистить надо после еды. Наиболее типичная схема представляет собой следующую картину: чистят утром перед завтраком, сразу после того, как встали с постели, а затем вечером после ужина перед сном. Нам понятно, что подобная схема не соответствует современным представлениям об оральной гигиене. Не забываем, что название процедуры – «чистка зубов», что не совсем соответствует действительности, т. к. чистка зубов с применением зубной щетки и пасты является только отдельным этапом гигиенической процедуры, проводимой в ротовой полости. Таким образом, мы подошли к пониманию того, что собой представляет индивидуальная гигиеническая программа профилактики стоматологических заболеваний. Это не что иное, как план гигиенических процедур, проводимых в полости рта и направленных на поддержание и укрепление здоровья органов и тканей ротовой полости, который составляется лечащим врачом-стоматологом или гигиенистом стоматологическим с учетом рекомендаций и пожеланий стоматологов других специализаций, а выполняется непосредственно пациентом. Данная программа требует мониторинга со стороны медицинского персонала, чтобы отслеживать результативность предложенной схемы гигиенических процедур, а при необходимости корректировать ее. Самым сложным профессиональным этапом в этом процессе является правильная, адекватная оценка стоматологического и гигиенического статусов пациента и связанных с ними процессов деструкции органов и тканей полости рта.

***Соматические заболевания и стоматологическая патология взаимосвязаны и взаимозависимы.***

***Чем сложнее у человека букет общесоматических заболеваний, тем тяжелее будет проявляться изменения в полости рта***

Основываясь на субъективно-объективных результатах осмотра и данных гигиенических и пародонтологических индексов, а при необходимости и дополнительных клинико-лабораторных исследований, составляется данная гигиеническая программа профилактики, в которой определяются этапы рекомендуемых манипуляций, их последовательность, продолжительность, методы проведения и необходимые для их осуществления индивидуальные средства оральной гигиены. Для простоты осознания всей важности предлагаемой профилактической, а в отдельных случаях лечебно-профилактической процедуры мы решили разобрать ее на примере пациента со здоровой полостью рта. Приводим его, чтобы не обременять многообразием существующих схем, отличающихся в зависимости от клинических картин, с кото-

рыми мы сталкиваемся ежедневно в своей практической деятельности.

Все возрастающее количество активных ингредиентов в составе новых зубных паст, как и универсальные ингредиенты формул зубных паст, обеспечивают соответствующий уровень безопасности продукта, однако продолжают тестирования на пригодность использования и разрабатываются новые формулы состава паст. В настоящее время наблюдается стремление совместить потребности пользователей, запросы профессионалов-стоматологов в соответствии с требованиями современной стоматологии, гигиены. Пожалуй, основным значимым прорывом на рынке зубных паст в середине XX в. стало введение в состав зубных паст соединений фтора, что, в свою очередь, было наглядно продемонстрировано как в эксперименте, так и на добровольцах и в последующем на больших группах населения целых стран. Вместе с тем именно внедрение в состав зубных паст фтористых компонентов перевело их из ранга чисто гигиенических средств на качественно новый уровень – лечебно-профилактических средств, что ознаменовало совершенно новый путь развития данного направления. Введение в состав зубных паст фтористых компонентов показало и доказало, что они могут быть предназначены не только для гигиенического очищения зубов от остатков пищи, но и для профилактики, а в какой-то степени и лечения стоматологических заболеваний. Впервые это было показано и доказано многочисленными долгосрочными клиническими испытаниями и исследованиями на примере кариеса зубов. В настоящее время аналогичную картину мы наблюдаем в отношении заболеваний пародонта, второй по значимости, распространенности и интенсивности группе заболеваний после кариеса зубов.

В последнее время все чаще в составе зубных паст, появляющихся на мировом рынке средств оральной гигиены, мы встречаем пищевую соду, или соду бикарбонат. Основные коммерческие зубные пасты имеют показатель абразивности в пределах от 50 до 150 RDA. В соответствии с заявлениями большинства производителей данный показатель у бикарбоната натрия ниже и колеблется в пределах от 35 до 56 RDA. При этом они заявляют, что, несмотря на низкую абразивность, бикарбонат натрия обладает хорошими очищающими способностями, эффективен в снижении образования налета и при этом обеспечивает ощущение чистоты и свежести на зубах. Если в состав пасты входит малое количество бикарбоната натрия, то при температуре 25 °C 9,5% ее подвергается солюбилизации. По этой причине, чтобы сохранить достаточный уровень абразивности, в состав таких паст дополнительно вводят еще один абразив. К тому же производители и разработчики этих паст утверждают, что поскольку раствор бикарбоната натрия имеет pH около 8,0, то чистка зубов такими пастами способствует нейтрализации кислоты, вырабатываемой микрофлорой полости рта. В таких случаях солюбилизация бикарбоната натрия играет существенную положительную роль, т. к. благодаря этой способности происхо-

дит диффузия внутрь матрицы зубного налета, где и срабатывают буферные способности соды, за счет которых и происходит нейтрализация действия кислот, продуцируемых бактериями. При разработке паст, содержащих соду бикарбонат, следует соблюдать некоторую осторожность, т. к. она способна взаимодействовать с входящей в состав паст углекислотой, и, чтобы этого не происходило, необходимо исключить из состава паст отдельные ингредиенты. Как известно, сода имеет характерный солоноватый вкус, который далеко не все потребители приемлют в составе продукции, рассчитанной на массового потребителя; это также следует принимать во внимание при разработке новых рецептур паст.

**Многие ошибочно считают, что образование зубного налета и зубного камня – это признаки старения организма, проявляющиеся только по мере взросления человека, и они также неизбежны, как и все прочие атрибуты старения организма**

В последнее время очень широко стали использовать в составе зубных паст различные антисептики, обладающие выраженной антибактериальной активностью. Данное направление в развитии зубных паст связано с принятым в настоящее время патогенезом развития основных стоматологических заболеваний, таких как зубной камень, кариес зубов, гингивит, пародонтит и галитозис. Использование в составе паст, предназначенных для регулярных индивидуальных гигиенических процедур в полости рта, антибактерицидных препаратов получило в последнее время широкое распространение. Так, например, в пасте Boots Anti-Plaque Formula содержится 0,1% бромохлорофена; в Boots Total Care – также 0,1% бромохлорофена и 0,5% цинка цитрата; в Colgate Total – 0,3% триклозана; в Crest Ultra Protection – 0,3% триклозана; в Macleans – триклозан; в Mentadent Night Action – 0,2% триклозана; в Mentadent P – 0,3% триклозана + 0,75% цинка цитрата; в Mentadent SR – 0,5% цинка цитрата и т. д. Хорошее удаление зубного налета благоприятно сказывается на состоянии здоровья ротовой полости, чему способствует хорошая эффективная зубная щетка в сочетании с правильно разработанной антиплакковой зубной пастой, которые позволяют поддерживать зубной налет на низком уровне сколь угодно длительное время (на протяжении всей жизни!).

Следует понимать, что, хотя образование зубного налета является процессом непрерывным, это отнюдь не означает, что мы не должны ограничивать его рост. Именно борьба с ростом бактериального налета и является первейшей задачей оральной гигиены. Многие ошибочно считают, что образование зубного налета и зубного камня – это признаки старения организма, проявляющиеся только по мере взросления человека, и они также неизбежны, как и все прочие атрибуты старения организма. Это крайне вредное и ошибочное мнение, которое появилось, вероятно, вследствие несоблюдения индиви-

дуальной гигиены полости рта, с целью оправдать собственную нерадивость и отсутствие элементарных гигиенических навыков, а значит, оно свидетельствует лишь о пренебрежении собственным здоровьем. Использование таких антибактериальных препаратов, как бромохлорофен, триклозан и цинка цитрат, способствует улучшению процесса чистки зубов за счет более эффективного снижения уровня образования налета путем уменьшения количественного состава бактерий, ответственных за формирование налета на зубах.

Основной задачей при использовании антибактериальных средств является не полное уничтожение микробной флоры полости рта, а лишь частичное снижение уровня распространенности бактерий, ответственных за формирование зубного налета, т. к. стерильный рот отнюдь не будет способствовать здоровью полости рта, а, напротив, будет открыт для интенсивной микробной инвазии оппортунистической инфекции со всеми вытекающими из этого последствиями.

При разработке таких паст приходится учитывать следующие положения:

- при наличии в них антибактериальных препаратов другие активные ингредиенты должны оставаться равномерно распределенными внутри всей массы пасты;
- пасты должны сохранять свою биоактивность на протяжении всего срока хранения и быть легко совместимы с другими компонентами, входящими в их состав.

При создании паст приходится учитывать такие параметры, свойственные антибактериальным препаратам, как:

- *минимальная подавляющая концентрация*, т. е. та наименьшая концентрация вещества в составе зубной пасты, при которой происходит (или начинает происходить) подавление патогенной микрофлоры, ответственной за образование зубного налета;
- *минимальная бактериальная концентрация*, или время, необходимое на подавление этой микрофлоры, т. е. приходится рассчитывать, определять и учитывать, какую необходимую концентрацию антибактериального вещества необходимо ввести в состав зубной пасты, чтобы за минимально короткий промежуток времени добиться эффективных проявлений в условиях наименьшей микробной обсемененности, чтобы эти свойства пасты не нанесли никакого вреда лицам, регулярно поддерживающим хороший и высокий уровень оральной гигиены, при использовании данного средства.

Испытания зубных паст, их состава, эффективности активных ингредиентов и свойств также можно проводить тестированием *in vitro* на поверхности зубов или на шлифах зубов. Так, например, с помощью электронного микроскопа можно проконтролировать достоверность информации о десенсибилизирующем действии паст для чувствительных зубов, т. е. степень и уровень обтурации дентинных канальцев активными компонентами пасты.

Полирующая эффективность пасты может быть измерена путем определения степени изменения поверхности и толщины используемого образца зуба (шлифа) до и после обычной (стандартной) процедуры чистки зубов.

Способность устранять с поверхности зубов различного рода пятна может быть измерена (определена) с помощью колориметра.

Естественно, что далеко не все свойства паст могут быть изучены таким образом, определенные показатели могут быть определены только на добровольцах.

Такой показатель, как уровень содержания фторидов в слюне или ротовой жидкости, может быть определен только на добровольцах путем забора проб ротовой жидкости, стимулированной и нестимулированной слюны или анализа клеточного состава соскобов, полученных со слизистой оболочки внутренней поверхности щек.

Изменение pH зубного налета и ротовой жидкости под действием зубных паст может быть изучено прямым методом непосредственно в полости рта или непрямым, опосредованным способом путем отбора проб слюны или налета с поверхности зубов.

В последнее время в мире появились современные портативные приборы для анализа газов, которые также используются для изучения дезодорирующего действия оральных средств гигиены. Дезодорирующий эффект также может быть определен на пробандах путем замера времени его продолжительности, а также с помощью всевозможных шкал. Однако подавляющее большинство таких методов достаточно субъективно.

Отличительная особенность современного потребителя зубных паст заключается в том, что он ищет пасту,

обладающую широким спектром действия, или, напротив, узкоцелевую пасту. Анализируя сегодняшний рынок зубных паст, мы видим, что именно в этих двух направлениях и идут ведущие мировые производители. Главное, чтобы специалисты и пациенты не запутались во всем многообразии имеющихся средств и правильно их применяли. Только при условии грамотного применения средств оральной гигиены можно предупредить процесс формирования и роста зубных отложений, тем самым избежав развития воспалительных явлений в прилегающей к зубу десне. Таким образом, мы сможем предотвратить запуск механизма деструкции пародонта.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Улитовский С.Б. Гигиена полости рта – первичная профилактика стоматологических заболеваний. М., 1999. 144 с.
2. Улитовский С.Б. Прикладная гигиена полости рта. М., 2000.
3. Улитовский С.Б. Практическая гигиена полости рта. М., 2002. 328 с.
4. Улитовский С.Б. Зубные пасты. СПб., 2001. 272 с.
5. Улитовский С.Б. Средства индивидуальной гигиены полости рта: порошки, пасты, гели зубные. СПб., 2002. 296 с.
6. Улитовский С.Б. Мануальная зубная щетка. СПб., 2002. 224 с.
7. Улитовский С.Б. Средства индивидуальной гигиены полости рта: электрические и мануальные щетки зубные. СПб., 2003. 232 с.
8. Улитовский С.Б. Гигиена полости рта в ортодонтии и ортопедической стоматологии. М., 2003. 220 с.
9. Улитовский С.Б. Индивидуальная гигиеническая программа профилактики стоматологических заболеваний. М., 2003. 230 с.

## ВЫЯВЛЕНЫ НЕДОСТАТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ОТНОШЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Как показал недавно выполненный систематический обзор, в руководящих принципах при назначении пероральных антикоагулянтов не учитываются разные показатели риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые могут значительно отличаться даже в одной когорте исследуемых. Всего в обзор вошли результаты 34 когортных исследований. Показатель частоты инсульта в американских работах в среднем был почти в три раза меньше европейского показателя (1,3 по сравнению с 4,14%). В исследованиях азиатского региона существенные различия имелись между географическими областями, а в Швеции – даже при анализе двух баз данных. Авторы обзора считают, что такие результаты ставят под сомнение общие принципы назначения антикоагулянтов.

Систему подсчета CHA2DS2-VASc рекомендуют использовать несколько руководств: Европейская и Американская ассоциация кардиологов 2014 года (European and the 2014 American Heart Association), Американский колледж кардиологии (American College of Cardiology), Общество ритма сердца (Heart Rhythm

Society). Пороговыми значениями, при которых следует назначать антикоагулянты, считаются 1 или 2 балла. Однако, по мнению авторов обзора, рекомендации в указанных руководствах основаны на результатах всего нескольких когортных исследований. «Следует понимать, что частота возникновения инсульта зависит от исследуемой популяции, клинических условий, этнической принадлежности, – говорит доктор Грегори Лип (Gregory Lip) из Бирмингемского университета (University of Birmingham). – Применять антикоагулянты по умолчанию возможно лишь при нулевом показателе по шкале CHA2DS2-VASc у мужчин и единице у женщин». По словам старшего автора работы доктора Дэниела Сингера (Daniel E Singer) из Массачусетской больницы общего профиля (Massachusetts General Hospital), в нынешних руководствах не учитываются различия в показателях риска инсульта. Для принятия решения о назначении антикоагулянтов крайне важно оценивать состояние каждого пациента. Кроме того, необходимо выявлять пациентов с высокими показателями по шкале CHA2DS2-VASc, чтобы проводить адекватную антикоагулянтную терапию.



# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АДЕНОВИРУСНОЙ ОФТАЛЬМОИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Клиническое течение аденовирусной офтальмоинфекции достаточно вариабельно. Тяжесть клинических проявлений зависит от множества факторов: штамма возбудителя, дозы проникшего агента, состояния местного и системного иммунитета больного и др. В то же время число пациентов с тяжелыми формами аденовирусной офтальмоинфекции постоянно растет. Наличие системной аллергии в анамнезе выделяет данный контингент больных аденовирусной офтальмоинфекцией в группу риска развития гиперэргической реакции. Длительность и тяжесть острого воспалительного процесса, интенсивность проводимого лечения может привести к развитию тяжелых осложнений.

**Ключевые слова:** аденовирусный конъюнктивит, офтальмоинфекции, аллергия.

E.V. YANI, PhD in medicine, K.E. SELIVERSTOVA

Helmholtz Moscow Scientific and Research Institute of Eye Diseases

PECULIARITIES OF THE COURSE OF THE ADENOVIRAL OPHTHALMOINFECTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC ALLERGY

The clinical course of the adenoviral ophthalmic infection is sufficiently variable. The gravity of clinical manifestations depends on many factors: the strain of the causative agent, dosage of the penetrated agent, the state of the local and systemic immunity of the patient etc. At the same time the number of patients with grave forms of adenoviral ophthalmic infection is permanently growing. The presence of the systemic allergy in anamnesis classifies this group of adenoviral ophthalmic infection patients in a group of hyperergic reaction risk group. The duration and gravity of the acute inflammatory process, intensity of the conducted therapy might lead to the development of grave complications.

**Keywords:** adenoviral conjunctivitis; ophthalmic infections; allergy.

**Актуальность.** В последнее время обращает на себя внимание увеличение числа пациентов с гиперэргическими вариантами течения острого аденовирусного процесса [1]. Данное состояние выражается более бурным развитием, выраженным односторонним или двухсторонним отеком век, часто с мацерацией кожи вокруг, яркой гиперемией и хемозом конъюнктивы, разлитыми геморрагиями. Почти во всех случаях в процессе заболевания начинается формироваться такое осложнение, как появление пленчатых мембран. Данное осложнение впоследствии приводит к развитию рубцовых изменений конъюнктивы и завороту век. В процессе течения заболевания возможно также появление характерных точечных инфильтратов под эпителием роговицы, часто с пропитыванием флюоресцеином, причем при ярких признаках гиперэргии инфильтраты имеют краевую локализацию. Данные проявления увеличивают продолжительность заболевания более 28 дней. В исходе часто наблюдаются осложнения в виде рубцов конъюнктивы век, точечных помутнений роговицы различной степени выраженности, что приводит к снижению остроты зрения, порой даже значительному. Часто инфильтрация склонна к рецидивированию, особенно при возникновении стрессовых состояний организма (грипп, ОРВИ и др.), что доставляет массу проблем пациентам.

Частота и выраженность гиперэргических реакций (ГЭР) при эпидемическом кератоконъюнктивите широко варьирует в рамках возникающих вспышек и определяется не только штаммовыми особенностями возбудителя,

преобладающего в очередной вспышке [2]. В большинстве случаев ГЭР тяжесть и длительность течения заболевания напрямую связаны с наличием системной аллергии в анамнезе пациентов [3–5].

Следование алгоритму терапии ГЭР при аденовирусной офтальмоинфекции, разработанному в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз [1, 2–6, 7], включающему в себя поэтапное лечение с использованием генно-инженерного интерферона альфа-2, кортикостероидов, препаратов репаративного действия и искусственной слезы, позволяет снизить риск развития осложнений. В то же время пациенты с системной аллергией в анамнезе нуждаются в проведении более интенсивного и длительного системного и местного противоаллергического лечения.

**Цель.** Проанализировать частоту возникновения ГЭР у пациентов с системной аллергией в анамнезе и разработать тактику лечения.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 243 пациента с аденовирусной офтальмоинфекцией, развившейся в период вспышек 2014–2015 гг. Все пациенты при обращении проходили стандартное офтальмологическое обследование с оценкой выраженности основных клинических признаков воспалительного процесса по 3-балльной системе. Оценка клинических признаков проводилась на первом приеме, втором визите на 7–10-й день, далее третьем – на 14–16-й и на четвертом – на 21–23-й день. Для подтверждения вирусной этиологии проводилось исследование соскобов с конъюнктивы

методом флуоресцирующих антител (МФА). Бактериальную флору выявляли с помощью микроскопических исследований мазков и посевов с конъюнктивы.

Лечение острого периода у всех пациентов начиналось соответственно алгоритму терапии аденовирусной офтальмоинфекции, разработанному в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз, и включало в себя инстилляцию генно-инженерного интерферона альфа-2 8–10 раз в день, дексаметазона 0,1%-ного 1–2 раза в сутки. Внутрь назначались антигистаминные препараты. По мере изменения клинической картины и присоединения ГЭР на 7–10-й день пациентов разделяли на две группы: группа I составила 127 пациентов с аденовирусным конъюнктивитом. В группу II вошли 116 пациентов с развившейся в острый период ГЭР.

***Следование алгоритму терапии ГЭР при аденовирусной офтальмоинфекции, разработанному в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз, включающему в себя поэтапное лечение с использованием генно-инженерного интерферона альфа-2, кортикостероидов, препаратов репаративного действия и искусственной слезы, позволяет снизить риск развития осложнений***

**Результаты.** По данным наблюдения, степень выраженности признаков воспалительной реакции при обращении выглядела следующим образом: отек и гиперемия век – в среднем 2,7 балла; хемоз и гиперемия конъюнктивы – в среднем 2,4 балла; фолликулярная реакция и выраженность геморрагий – в среднем 2,2 балла. На 7–10-й день заболевания по характеру течения клинического процесса пациенты были разделены на следующие группы: группа I составила 127 пациентов с аденовирусным конъюнктивитом, во II группу вошли 116 пациентов с развившейся ГЭР. Степень выраженности признаков воспалительной реакции выглядела следующим образом. Группа I: отек и гиперемия век – в среднем 1,9 балла; хемоз и гиперемия конъюнктивы – в среднем 0,7 балла; фолликулярная реакция и выраженность геморрагий – в среднем 1,2 балла. Группа II: отек и гиперемия век – в среднем 2,6 балла; хемоз и гиперемия конъюнктивы – в среднем 2,7 балла; фолликулярная реакция и выраженность геморрагий – в среднем 2,2 балла.

Как выяснилось из данных анамнеза, в группе I зарегистрировано 3 пациента с системной аллергией, 2 из которых имели в анамнезе бронхиальную астму, 1 пациент – аллергический ринит. По данным анамнеза пациентов II группы, наличие системной аллергической реакции отмечено у 109 больных, из них 27 пациентов страдают бронхиальной астмой, 21 – атопическим дерматитом, 56 имеют в анамнезе поллиноз и весенний катар, 8 – аллергический ринит и 4 – от одного до нескольких эпизодов отека Квинке.

Дальнейшее лечение в группе I включало в себя снижение количества инстилляций интерферона альфа-2 с 6

до 4 раз в день с последующей отменой, дексаметазона до одного раза в день и присоединение с 10-го дня слезозаместительных препаратов. Группа II получала следующий алгоритм терапии: также снижение количества инстилляций интерферона альфа-2 с 6 до 4 раз в день с последующей отменой, увеличение количества инстилляций дексаметазона до 3 раз в день, присоединение препаратов репаративного и слезозаместительного ряда. При образовании пленчатых мембран производилось их механическое удаление.

На третий визит (14–16-й день от начала болезни) степень выраженности признаков клинической картины выглядела следующим образом. Группа I: отек и гиперемия век – 0 баллов; хемоз и гиперемия конъюнктивы – 0 баллов; фолликулярная реакция и выраженность геморрагий – в среднем 0,3 балла. Группа II: отек и гиперемия век – в среднем 1,5 балла; хемоз и гиперемия конъюнктивы – в среднем 1,3 балла; фолликулярная реакция и выраженность геморрагий – в среднем 2,0 балла. В группе II, включавшей в себя 116 пациентов (232 глаза), у 74 пациентов (62 глаза) зарегистрированы высыпания «монетовидных» инфильтратов, у 48 пациентов (41 глаз) – образование пленчатых мембран в конъюнктивальных сводах. По мере стихания острого процесса и после отмены интерферона альфа-2 в алгоритм терапии пациентам данной группы включали препараты олопатадина по 2 капли два раза в день в течение 3–4 нед. В трех случаях при развитии выраженной ГЭР с развитием отека, роговичного и болевого синдромов однократно проводились парабульбарные инъекции дексаметазона 0,5 мл.

На четвертом визите состояние клинической картины в группах выглядело следующим образом. Группа I: отек и гиперемия век – 0 баллов; хемоз и гиперемия конъюнктивы – 0 баллов; фолликулярная реакция и выраженность геморрагий – в среднем 0 баллов. Группа II: отек и гиперемия век – 0,7 балла; хемоз и гиперемия конъюнктивы – в среднем 0,5 балла; фолликулярная реакция и выраженность геморрагий – в среднем 0,7 балла. Пациенты второй группы находились на последующем долечивании сроком от 7 дней до полутора месяцев (при рецидивировании «монетовидной» инфильтрации).

***Наличие системной аллергии в анамнезе выделяет больных аденовирусной офтальмоинфекцией в группу риска развития ГЭР, а длительность и тяжесть острого воспалительного процесса, интенсивность проводимого лечения может привести к развитию таких осложнений, как формирование рубцов конъюнктивы, помутнение роговицы и развитие вторичного «сухого глаза»***

**Выводы.** Анализ клинического течения аденовирусной офтальмоинфекции у 243 пациентов в период эпидемических вспышек 2014–2015 гг. показал, что сценарий развития инфекционного процесса по типу аденовирусного конъюнктивита отмечен у 127 пациентов (52,2%), развитие ГЭР зарегистрировано у 116 (47,8 %). Из всех пациентов

наличие в анамнезе системной аллергии в группе I отмечалось у 3 (2,4%), в группе II – у 109 пациентов, что составляет 94%. Острый период вирусного процесса у пациентов с наличием системной аллергической реакции в анамнезе отличается бурным течением, развитием ГЭР, а также таких осложнений, как появление «монетовидных» инфильтратов на роговице и формирование пленчатых мембран. Следовательно, было усилено медикаментозное лечение и увеличена его продолжительность. На высоте острого периода заболевания необходимо перевести вектор терапии от противовирусной к противоаллергической и противовоспалительной. Противоаллергическая терапия также должна претерпевать изменения – от скорой помощи и назначения инстилляций кортикостероидов до поддерживающей терапии селективными блокаторами гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, ингибирующих высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток.

Наличие системной аллергии в анамнезе выделяет больных аденовирусной офтальмоинфекцией в группу риска развития ГЭР, а длительность и тяжесть острого воспалительного процесса, интенсивность проводимого лечения может привести к развитию таких осложнений, как формирование рубцов конъюнктивы, помутнение роговицы и развитие вторичного «сухого глаза».

Течение аденовирусной офтальмоинфекции по гиперэргическому типу можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

*Больная Е., 24 года, обратилась на амбулаторный прием МНИИ ГБ в марте 2016 г. с жалобами на острое покраснение левого глаза, отек век, слезотечение, дискомфорт, легкое покраснение правого глаза. Из данных анамнеза следовало, что с 6 лет она страдает atopическим дерматитом. В настоящее время отмечала ремиссию по данному заболеванию. Острота зрения, как показал офтальмологический осмотр, составила: ОД 1,0; ОС 0,4 с – 0,5Д = 0,6.*

*Клиническая картина: отек и гиперемия век, отек и гиперемия конъюнктивы, крупные фолликулы в нижнем своде, разлитые и точечные субконъюнктивальные геморрагии (клинические признаки больше выражены слева) (рис. 1). Результат соскоба МФА (адено) ОС – положительный.*

**Рисунок 1.** Клиническая картина острого аденовирусного конъюнктивита



*Учитывая данные анамнеза, клинической картины и положительный результат лабораторного исследования, пациентке был поставлен диагноз «Аденовирусный конъюнктивит ОИ» и назначено следующее лечение: инстилля-*

**Рисунок 2.** Формирование пленчатых мембран в нижнем и верхнем сводах конъюнктивы



*ции генно-инженерного интерферона альфа-2 8 раз в день, дексаметазона 0,1%-ного 2 раза в сутки. Внутрь назначены антигистаминные препараты длительностью 14 дней. По сценарию течения острого вирусного процесса клиническая картина аденовирусной офтальмоинфекции нарастала, и к 10-му дню заболевания сформировались выраженные пленчатые мембраны в нижнем и верхнем своде конъюнктивы ОС (рис. 2), которые неоднократно (три раза с интервалом в 2 дня) пришлось механически удалять. К 18-му дню заболевания отмечилось улучшение состояния конъюнктивы, и к концу 3-й нед. лечения конъюнктивит век и глазного яблока спокоен, роговица прозрачна, поверхность флуоресцеином не окрашивается. После лечения острота зрения ОД 1,0; ОС 0,4 с – 0,5Д = 0,9. В течение следующих 6 мес. пациентку беспокоили симптомы вторичного «сухого глаза», что потребовало назначения препаратов искусственной слезы длительный промежуток времени.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Jhanji V, Chan TC, Li EY, Agarwal K, Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*, 2015 Sep-Oct, 60(5): 435-43.
- Dehghan S, Seto J, Liu EB, Walsh MP, Dyer DW, Chodosh J, Seto D. Computational analysis of four human adenovirus type 4 genomes reveals molecular evolution through two interspecies recombination events. *Virology*, 2013, 443: 197-207.
- Яни Е.В. Тактика терапии при гиперэргическом кератоконъюнктивите. Сборник трудов IX Съезда офтальмологов России. М., 2010. С. 379.
- Kramer A, Behrens-Baumann. Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections. Karger. 2002. 376 P.
- Sambursky R, Tauber S, Schirra F, Kozih K, Davidson R, Cohen EJ. The RPS adeno detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *Curr Eye Res.*, 2010, 35(7): 553.
- Майчук Ю.Ф., Шипанова А.И., Казаченко М.А., Яни Е.В., Гапонюк П.Я. Офтальмоферон как средство цитокиновой терапии вирусных заболеваний глаз. Материалы конференции «Офтальмоиммунология, итоги и перспективы». М., 2007.
- Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., Позднякова В.В., Яни Е.В., Якушина Л.Н. Комплексная терапия инфекционных конъюнктивитов, сопровождающихся аллергической реакцией. Медицинская технология. М., 2010. ФС №2009/195.

# ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ:

## ДВЕНАДЦАТЬ МИФОВ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

В статье рассматриваются основные сложности и заблуждения, касающиеся эффективности и безопасности гиполипидемической терапии в общей врачебной практике.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, статины, липопротеиды низкой плотности, холестерин.

A.V. RODIONOV, PhD in medicine, M.A. GABITOVA

Sechenov First Moscow State Medical University

HYPERCHOLESTEROLEMIA: TWELVE MYTHS IN PRACTICE OF INTERNIST

The article deals with major complications and mistakes concerning effectiveness and safety of hypolipidemic therapy in the general clinical practice.

**Keywords:** cardiovascular diseases, statins, low density lipoproteids, cholesterol.

Достижения фармакотерапии второй половины XX века сложно переоценить. Именно в этот период появились принципиально новые классы препаратов, кардинально изменившие судьбу пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, сахарным диабетом (СД). Внедрение в клиническую практику ацетилсалициловой кислоты,  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и, наконец, статинов не только снизило смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и привело к уменьшению общей смертности, а следовательно, к увеличению продолжительности жизни людей в развитых странах.

Тем не менее именно гиполипидемические препараты с самого начала их появления на рынке были окружены множеством мифов и легенд, некоторые из которых живы и по сей день в умах пациентов к огромному сожалению некоторых врачей. Несмотря на то что ключевые исследования в области статинотерапии ССЗ (ASCOT-LLA, TNT, PROVE-IT, JUPITER и др.) были завершены около 10 лет назад, а их результаты вошли во все текущие клинические рекомендации, до сих пор частота достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в популяции не превышает 20–30%.

Предлагаем разобрать основные заблуждения, которые встречаются в клинической практике интернистов и препятствуют рациональной фармакотерапии пациентов с ССЗ.

### МИФ № 1

**Прежде чем начать гиполипидемическую терапию, необходимо на несколько месяцев рекомендовать диету.**

Это соображение актуально только для небольшой группы пациентов.

Начнем с того, что уровень холестерина (ХС), в отличие, скажем, от триглицеридов, очень мало зависит от образа питания: лишь 20–30% ХС поступает в организм

с пищей, остальное синтезируется в печени и других тканях. Именно этим объясняется, что даже у некоторых вегетарианцев, полностью отказавшихся от употребления животных жиров, может наблюдаться высокий уровень ХС.

Пациентам с любыми клинически выраженными проявлениями атеросклероза (ИБС, цереброваскулярная болезнь, стенозирующий периферический атеросклероз) статины должны быть назначены немедленно после установления диагноза, поскольку целью лечения в данном случае будет не столько «нормализация» уровня ЛПНП, сколько прекращение роста бляшки и ее стабилизация [1, 2].

Единственная категория пациентов, в отношении которых уместна стратегия «сначала диета, потом статины», – это лица с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений (<5% по SCORE). В этой ситуации клинические рекомендации допускают попытку модификации образа жизни на протяжении нескольких месяцев. Впрочем, и в этом случае, прежде чем отказаться от лечения, пациенту с низким риском, но высокой гиперхолестеринемией следует выполнить ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий и/или определить уровень высокочувствительного С-реактивного белка [1].

### МИФ № 2

**Необходимо начинать лечение с минимальных дозировок, титруя дозу до достижения целевого уровня ЛПНП.**

Несмотря на то что такой подход на практике встречается довольно часто, следует заметить, что он не очень хорош с точки зрения достижения результата. Хорошо известно, что для пациентов очень высокого риска (ИБС, перенесенный инсульт, хроническая болезнь почек, СД 2-го типа) целевой уровень ЛПНП должен быть <1,8 ммоль/л. При невозможности достижения этого уровня следует хотя бы снизить уровень ЛПНП >50% [1]. Согласно результатам

исследования STELLAR, существует только 3 варианта препаратов и их дозировок, которые позволяют достичь этого результата: аторвастатин в дозе 80 мг и розувастатин в дозах 20 и 40 мг. Вплотную приблизиться к этому результату (снижение уровня ЛПНП на >40, но <50%) позволяют дозировки симвастатина 80 мг (не зарегистрирован во многих странах, в т. ч. в РФ), аторвастатина 20 и 40 мг и розувастатина 10 мг [3]. Следовательно, если лечение пациента высокого риска начинать с низкодозовой терапии (симвастатин, аторвастатин 10 мг или розувастатин 5–10 мг), то это будет заведомо неэффективное лечение.

Проблема заключается еще и в том, что многие врачи не стремятся достигать целевого уровня ЛПНП, считая, что поскольку статин назначен, то «галочка поставлена» и «стандарт лечения выполнен».

Таким образом, больным с очень высоким риском, требующим интенсивного снижения уровня ЛПНП, разумной практикой следует считать изначальное назначение высокодозовой терапии (аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг). Лишь в первичной профилактике у пациентов с умеренным (SCORE 1–4%) и высоким (SCORE 5–9%, тяжелая АГ) риском, где целевые уровни ЛПНП не такие строгие, возможно постепенное титрование дозы статинов. То же самое относится к пожилым пациентам и больным с сопутствующими заболеваниями печени, у которых лечение должно проводиться со строгим контролем безопасности [1, 2].

### МИФ № 3

#### При достижении целевого уровня ХС-ЛПНП препараты можно отменить или снизить их дозу.

Мало кто отменит антигипертензивную терапию при достижении целевого артериального давления, а ведь гиперхолестеринемия – это такой же модифицируемый фактор риска, как АГ, СД и т. д. Следует вспомнить, что в ключевых исследованиях современных статинов, где были достигнуты прекрасные результаты с позиции влияния на прогноз (PROVE-IT, TNT – аторвастатин 80 мг, JUPITER – розувастатин 20 мг), препараты применяли в неизменно высоких дозах в течение нескольких лет. В тех случаях, когда достигнут целевой уровень ЛПНП именно на высокой дозе статинов, снижение дозы с высокой вероятностью приведет к ускользанию эффекта и, следовательно, прогрессированию атеросклероза [4–6].

К разновидности этого мифа относится идея курсового приема гиполипидемических препаратов, которая ничуть не менее продуктивна, чем идея курсами чистить зубы. Очевидно, что невозможно курсами снижать влияние какого-либо из факторов риска, будь то АГ, курение, СД, ожирение и т. д.

Таким образом, прием гиполипидемических препаратов должен быть непрерывным на протяжении многих лет; фактически для пациента это означает пожизненное лечение. При хорошей переносимости и при надлежащем мониторинге безопасности обратное титрование дозы статинов не рекомендуется даже при использовании максимальных доз.

### МИФ № 4

#### Оценки риска по шкале SCORE достаточно для принятия решения о начале гиполипидемической терапии.

Каждому из нас приходилось видеть пациентов с тяжелым атеросклерозом, при этом не имеющих традиционных факторов риска. Очевидно, что шкала SCORE не дает исчерпывающего представления о сердечно-сосудистом риске, поскольку не учитывает ряд дополнительных, весьма значимых факторов риска, таких как ожирение, семейный анамнез, социальный статус и уровень стресса, биомаркеры воспаления и т. д.

Кроме того, показатель SCORE будет заведомо низким у молодых людей, особенно у женщин, поскольку популяционный 10-летний риск смерти у них будет в любом случае невысоким. Представим себе 40-летнюю женщину без АГ и вредных привычек с уровнями общего ХС 7,5 ммоль/л и ХС-ЛПНП 4,8 ммоль/л. Если руководствоваться формальными системами принятия решения, то у нее отсутствуют основания для начала лечения. Однако весьма вероятно, что длительно существующая изолированная гиперхолестеринемия уже привела к развитию субклинического атеросклероза. Для ответа на этот вопрос целесообразно проведение ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий [1].

Если по результатам исследования выявлены атеросклеротические бляшки, то отношение к пациенту и тактика лечения принципиально меняются. Пациент с очевидными признаками субклинического атеросклероза – это всегда пациент из группы высокого риска. В этой ситуации терапия должна быть назначена незамедлительно, причем дозы препаратов должны быть достаточными для подавления роста бляшки и прогрессирования атеросклероза, а следовательно, и профилактики осложнений.

В этой ситуации уместно назначение розувастатина в дозе не менее 20 мг, которая имеет максимальную доказательную базу именно у таких пациентов (исследование JUPITER) [6].

Таким образом, пациентам с низким риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE и высокой гиперхолестеринемией целесообразно проводить ультразвуковую доплерографию сонных артерий для выявления субклинического атеросклероза и принятия решения о начале терапии.

### МИФ № 5

#### Розувастатин можно использовать только для первичной профилактики, а аторвастатин – для вторичной.

Правильное утверждение будет звучать так: в долгосрочных исследованиях с оценкой по «твердым конечным точкам», т. е. с изучением прогноза, розувастатин изучен в условиях первичной профилактики (исследование JUPITER), а аторвастатин – у больных с имеющимися ССЗ (TNT, PROVE-IT, IDEAL, SPARCLE и др.) и СД (CARDS, GREACE) [4–8].

Действительно, в ряде рекомендаций существует подход, основанный на строжайшем учете доказательной базы (какие больные изучены, только тех и будем лечить), однако реальная клиническая практика и результаты

исследований розувастатина во вторичной профилактике по суррогатным конечным точкам (LUNAR, ASTEROID и т. д.) позволяют рассматривать розувастатин как возможный вариант для лечения пациентов симптомными атеросклеротическими заболеваниями. Так, в американских клинических рекомендациях в основу тактики лечения в конкретной ситуации положен не конкретный препарат, а дозировки. Пациентам высокого риска (ИБС, цереброваскулярная болезнь, уровень ЛПНП >5 ммоль/л) предлагается сразу начинать с высокодозовой терапии аторвастатином 40–80 мг или розувастатином 20–40 мг [2].

Таким образом, появляется все больше данных о том, что в терапии пациентов высокого риска важен не столько препарат, сколько его эффективная доза.

## МИФ № 6

### Пожилым пациентам не следует назначать статины.

Прежде всего, отметим, что возраст не должен быть единственным критерием принятия решения в любой клинической ситуации. Недопустимо только на основании возраста отказывать пациенту в лечении и лишать его права на продление жизни. Вместе с тем, нужно помнить, что с возрастом снижается скорость клубочковой фильтрации и возрастает риск побочных эффектов любых лекарственных препаратов, поэтому следует особенно тщательно подходить к назначению любых препаратов пациентам старше 80 лет.

Отдельных работ по гиполипидемической терапии у пожилых пациентов, подобных исследованию HYVET у больных с АГ, не проводили, поэтому все данные, касающиеся старшей возрастной группы, являются субанализами основных клинических исследований. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что нет оснований не назначать гиполипидемическую терапию во вторичной профилактике, т. е. пациентам с ИБС (особенно после перенесенного инфаркта миокарда), цереброваскулярной болезнью статины должны быть назначены независимо от возраста, однако при этом следует использовать невысокие дозы препаратов (аторвастатин 20–40 мг, розувастатин 5–10 мг) и регулярно контролировать уровень трансаминаз и концентрацию креатинфосфокиназы (КФК) [2, 9].

Что касается пользы статинотерапии у больных старше 80 лет без ССЗ, то ответ на этот вопрос не столь очевиден, и позиция Европейского общества кардиологов выглядит так: «назначение статинов может быть целесообразным при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, помимо возраста (уровень доказательности IIb, B)» [1].

## МИФ № 7

### Пациенты с инсультом не нуждаются в гиполипидемической терапии.

Это заблуждение также может стоить жизни многим пациентам. Несмотря на то что патогенез острого коронар-



**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

ного синдрома и ишемического атеротромботического инсульта практически не отличаются, тем не менее пациенты, перенесшие инсульт, очень редко получают адекватную гиполипидемическую терапию. В то же время существуют убедительные данные (исследование SPARCLE), что высокая доза статинов улучшает прогноз после инсульта [7].

Более того, если у пациента, ранее получавшего статины, развился инсульт, а в стационаре эти препараты были отменены, то выживаемость будет даже ниже, чем у тех больных, которые статинами не лечились вовсе. Согласно рекомендациям по инсульту Американской ассоциации сердца, единственной группой лекарственных препаратов, обладающих нейропротективным действием, являются именно статины [10, 11].

## МИФ № 8

### Статины гепатотоксичны, поэтому их не следует назначать пациентам с заболеваниями печени.

Увы, скорбный груз знаний врача о том, что «статины разрушают печень», погубили не одну жизнь. Сейчас уже реже приходится видеть, как пациенту не назначают лечение, мотивируя это возможной гепатотоксичностью, но случаев, когда при минимальной гиперферментемии пациенту отменяют терапию, по-прежнему сколько угодно.

На самом деле в вопросе «статины и печень» важно помнить два ключевых аспекта:

Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), достоверно связанное с приемом статинов, встречается нечасто. По данным исследований, в которых аторвастатин назначали в дозе 80 мг на протяжении 5 лет (PROVE-IT, SPARCLE, TNT, IDEAL), частота клинически значимого (т. е. >3 верхних границ нормы (ВГН)) повышения печеночных ферментов варьировала в пределах 1,2–3,3%. Частота тяжелой печеночной недостаточности составляет 0,5–1 случаев на 100 000 пролеченных в год статинами. При этом в мире не зарегистрировано ни одного случая трансплантации печени из-за лечения статинами [12–15].

Повышение трансаминаз гораздо чаще бывает вызвано другими причинами, нежели прием статинов. На первом месте стоит неалкогольный стеатогепатит, за ним следуют вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. Очень важно выявлять эти заболевания и назначать соответствующее лечение. Более того, в исследовании GREACE на фоне приема аторвастатина 20–30 мг/сут произошло снижение исходно повышенного уровня трансаминаз у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 68% [8].

Согласно клиническим рекомендациям, точка принятия решения о неназначении статинов, снижении их дозы либо отмене – 3 ВГН. Мягкая гиперферментемия не препятствует назначению гиполипидемических препаратов и даже не всегда требует коррекции дозы. Имеются данные о том, что терапия статинами хорошо переносится пациентами с неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом и вирусным гепатитом С [1, 15].

Таким образом, наличие у пациента заболевания печени с небольшим повышением АСТ и АЛТ требует более тщательного мониторинга безопасности (контроль ферментов через 1 мес.), но в целом не препятствует назначению статинов.

## МИФ № 9

### Развитие миопатии на фоне статинов – это основание для их отмены.

Часто приходится видеть, что при любой миалгии или небольшом увеличении КФК пациентам отменяют статины и никогда не пытаются назначить их вновь.

В конце 2015 г. опубликован согласительный документ Европейского общества кардиологов, в котором предложен четкий алгоритм действий при возникновении симптомного увеличения КФК на фоне лечения статинами [16].

Чаще всего на практике мы наблюдаем миалгии в сочетании с умеренным (<4 ВГН) повышением уровня КФК. Гораздо реже уровень ферментов превышает 10 ВГН, а рабдомиолиз является казуистикой, и его частота составляет примерно 1 случай на 1 млн пролеченных пациентов.

Прежде всего, нужно решить, что статин-ассоциированные симптомы более значимы, чем продолжение терапии. Будем ли мы отменять статины больному через 2 нед. после инфаркта миокарда из-за возникновения небольших миалгий? Вряд ли.

Следующий шаг – убедиться, что миалгия и/или повышение КФК действительно связаны со статинами. Для этого следует на 2–4 нед. отменить препарат, а затем возобновить лечение, но уже другим препаратом. Нельзя сказать, что какие-то из современных статинов реже вызывает миопатию. Если симптомы возникли на фоне лечения аторвастатином, надо заменить его на розувастатин и наоборот. В ряде случаев простая замена действующего вещества решает проблему, при этом второй статин назначают в минимальной дозе, постепенно титруя препарат под контролем переносимости и КФК. Если даже минимальную дозу препарата невозможно назначить для ежедневного приема, возможна альтернирующая схема лечения (через день или 1–2 р/нед). Лишь в случае полной непереносимости следует перейти на терапию эзетимибом, фибратами или ингибиторами PCSK9 [16].

## МИФ № 10

### Статины вызывают СД, следовательно, их не следует принимать пациентам с уже имеющимся СД.

В этом утверждении содержится два заблуждения, каждое из которых требует разъяснения.

Вызывают ли статины диабет? Формально да. Один новый случай СД на 255 пролеченных пациентов в течение 4 лет. Эти данные были получены и в исследованиях JUPITER, и PROVE-IT и впоследствии подтверждены в ряде метаанализов [4, 6].

Является ли этот статистический феномен клинически значимым? Очевидно, нет. Соотношение риск/польза

явно смещается в сторону продолжения терапии: на 1 экстра-случай СД приходится 5–6 спасенных жизней или предотвращенных сердечно-сосудистых катастроф.

Гораздо более странно утверждение, что «препарат с диабетогенным действием» противопоказан пациентам с уже имеющимся СД. По-видимому, эта идея восходит к принципам применения старых  $\beta$ -блокаторов и высоких доз тиазидных диуретиков. Подобная аналогия совершенно неуместна, поскольку статины не только не ухудшают гликемический контроль, но и жизненно необходимы каждому больному СД 2-го типа. На сегодняшний день консолидированное мнение Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению СД заключается в том, что каждый пациент, страдающий диабетом, должен получать статины (как правило, высокодозовую терапию) до достижения целевого уровня ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л. Следовательно, отказ от назначения терапии таким пациентам – это серьезная ошибка [17].

## МИФ № 11

### Длительный прием статинов у пожилых людей вызывает когнитивные нарушения.

Этот миф основан на патофизиологических представлениях о том, что статины якобы нарушают миелинизацию нервных волокон. Однако многочисленные субанализы и метаанализы клинических исследований не выявили достоверной связи между гипохолестеринемической терапией и деменцией. Так, в метаанализе 2015 г. проанализировано 25 плацебо-контролируемых исследований, опубликованных на декабрь 2012 г., в которых оценивали когнитивную функцию ( $n = 46,836$ ). Когнитивные нарушения в принципе встречались редко, но значимых различий в количестве когнитивных нарушений в целом и болезни Альцгеймера, в частности, у пациентов, принимающих и не принимающих статины, выявлено не было [18].

Следует полагать, что этот миф активно поддерживается неврологами, которые все чаще видят очень пожилых пациентов, которые дожили до этого возраста благодаря активной фармакотерапии, в т. ч. с применением гиполипидемических препаратов.

## МИФ № 12

### Статины могут вызывать эректильную дисфункцию.

Среди причин эректильной дисфункции (ЭД) атеросклероз занимает второе место, уступая лишь психогенной ЭД. Существует представление, что ИБС и ЭД – это практически равноценные проявления атеросклероза различных сосудистых бассейнов, в основе которых лежит воспаление и эндотелиальная дисфункция. Однако пенильная артерия имеет меньший диаметр, нежели коронарные, церебральные и периферические артерии, поэтому атеросклероз в этом бассейне проявляется гораздо раньше, нежели традиционные сосудистые заболевания. Логично предположить, что все традиционные методы профилактики атеросклероза, включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию, будут благотворно сказываться на течение ЭД, что подтверждается соответствующим метаанализом клинических исследований, в которых статины достоверно улучшали эректильную функцию по сравнению с плацебо [19, 20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует вспомнить, что именно активная гиполипидемическая терапия на рубеже веков позволила значительно снизить смертность от ИБС в развитых странах. Четкое следование клиническим рекомендациям, использование препаратов в адекватных дозировках и достижение целевых значений ЛПНП, в зависимости от степени риска, позволит существенно улучшить прогноз пациентов с множественными факторами риска и ССЗ.



## ЛИТЕРАТУРА

- Reiner Z, Catapano AL, Backer AD et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1769-1818.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003, 92: 152-160.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004 April 8, 350: 15.
- LaRosa JS, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-35.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2005(21): 2195-207.
- Amarenco P, Bogousslavsky J., Callahan A. 3<sup>rd</sup> et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006 Aug 10, 355(6): 549-59.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*, 2010, 376: 1916-1922
- Diamond GA, Kaul S. Prevention and treatment: a tale of two strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2008 Jan 1, 51(1): 46-8.
- Flint AC, Kamel H, Navi BB et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*, 2012 Jan, 43(1): 147-54.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke. 2013, 44: 870-947.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N et al. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 77-81.
- Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 95-97.
- Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*, 2006 Jan 1, 97(1): 61-7.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 2007 Nov 24, 370(9601): 1781-90.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015 May 1, 36(17): 1012-22.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2013 Oct, 34(39): 3035-87.
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*, 2015 Mar, 30(3): 348-58.
- Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J Sex Med*, 2014, 11: 1626-1635.
- Gandaglia G, Briganti A, Jackson G et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol*, 2014 May, 65(5): 968-78.

# ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

## ПОСЛЕ РАСШИРЕННЫХ И КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОНКОХИРУРГИИ

Энтеральное питание (ЭП) – тип лечебного или дополнительного питания специальными смесями, при котором всасывание пищи (при ее поступлении через рот, через зонд в желудке или кишечнике) осуществляется физиологически адекватным путем, то есть через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В данном обзоре будут рассмотрены такие аспекты энтерального питания (ЭП) у больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), как состав, компоненты, способы доставки, осложнения ЭП.

**Ключевые слова:** нутритивная поддержка, энтеральное питание.

I.V. NECHAEV, MD, Prof., A.V. SYTOV, PhD in medicine, S.V. LOMIDZE, PhD in medicine  
 Russian Cancer Research Center im. N.N. Blohina

### ENTERAL NUTRITION AFTER ADVANCED COMBINED OPERATIVE INTERVENTIONS IN ONCOSURGERY

Enteral nutrition (EN) – the type of therapeutic or supplementary feeding special mixtures, in which the absorption of food (when it arrives in the mouth through a tube in the stomach or intestines) is performed physiologically appropriate way, that is through the mucous membranes of the gastrointestinal tract. This review will address such aspects of enteral nutrition (EN) in patients who are in intensive care unit (ICU), the composition, components, methods of delivery, complications of EP.

**Keywords:** nutritional support, enteral nutrition.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Есть много продуктов, доступных для энтерального питания. Общие различия между формулами включают в себя осмолярность, калорийность, количество белка на калорию, а также электролитный состав, содержание витаминов и минеральных веществ. Большинство из них обеспечивают 100% рекомендуемой суточной дозы витаминов и минералов, приблизительно 1000 или более килокалорий в сутки. Энтеральные смеси можно разделить на полимерные и элементные. Полимерные (стандартные) составы (содержащие неизменные питательные вещества) обеспечивают распределение калорийности, поступающей с белками, углеводами и жирами, аналогичное таковому при использовании обычной пищи, что обуславливает необходимость нормального функционирования пищеварительного тракта, и обычно имеют низкую или среднюю осмолярность (300–500 мОсм/кг воды), что обуславливает их хорошую переносимость. Большинство полимерных составов не содержат лактозы или содержат ее в очень небольших количествах, некоторые из них содержат пищевые волокна. Этот тип продуктов наиболее часто используется для энтерального питания.

Олигомерные или гидролизованные, полуэлементные или элементные отличаются от стандартной энтеральной смеси тем, что содержат предварительно расщепленные белки и простые углеводы, а также масла среднецепочечных триглицеридов. Олигомерные продукты представляют собой хороший выбор для пациентов, обладающих сниженными возможностями по перевариванию или абсорбции питательных веществ. Согласно мнению экспертов, количество пациентов,

требующих использования гидролизованных продуктов, довольно невелико; в эту группу входят страдающие выраженной мальабсорбцией, имеющие значительно сниженную абсорбирующую поверхность и, возможно, пациенты, находящиеся в тяжелом состоянии, страдающие нарушением продукции ферментов и дисфункцией желудочно-кишечного тракта.

Источниками белка в олигомерных средствах являются аминокислоты и/или пептиды. Углеводы могут быть представлены олигосахаридами, дисахаридами или моносахаридами. В качестве жиров в их состав входит масло среднецепочечных триглицеридов, которое легко и быстро абсорбируется даже при отсутствии желчи в тонкой кишке, представляя собой готовый источник энергии. Эти продукты образуют небольшое количество шлаков, не содержат лактозы и рекомендованы для использования у пациентов, страдающих нарушением абсорбции или пищеварения. В целом исследования элементных смесей не выявили различий в смертности, количестве и тяжести инфекционных осложнений по сравнению со стандартной смесью [1].

Из-за отсутствия преимуществ и более высокой стоимости элементное энтеральное питание не рекомендуется для повседневного использования.

Продукты, специально адаптированные для определенных состояний, обеспечивают потребности пациентов, страдающих определенной патологией, например сахарным диабетом, нарушением функции почек или легких, испытывающих метаболический стресс, страдающих ВИЧ или СПИД.

Тем не менее ни один такой препарат не демонстрирует положительного влияния на клинические исходы.

В результате в подавляющем большинстве случаев адаптированное для определенных состояний энтеральное питание не рекомендуется, в отличие от стандартного, за исключением смесей, предназначенных для пациентов с сахарным диабетом и дисфункцией почек.

***Олигомерные или гидролизованные, полуэлементные или элементные отличаются от стандартной энтеральной смеси тем, что содержат предварительно расщепленные белки и простые углеводы, а также масла среднецепочечных триглицеридов***

**«Концентрированное» энтеральное питание.** Для пациентов, находящихся в ОРИТ, часто требуется ограничение объема жидкости (например, у больных с дыхательной недостаточностью или угрозой объемной перегрузки). Состав «концентрированного» энтерального питания аналогичен стандартному энтеральному питанию, за исключением того, что оно, как правило, гиперосмолярное и имеет калорийность 1,2; 1,5 или 2,0 ккал/мл. Исторически считалось, что концентрированное гиперосмолярное энтеральное питание предрасполагает пациентов к диарее или к развитию симптомов, похожих на демпинг-синдром. Осмолярность современных препаратов не превышает 750 мОсм/л и редко является основной причиной диареи.

## СОСТАВ

Энтеральное питание может обеспечить энергетические потребности, используя различные пропорции углеводов и жиров. Низкое содержание углеводов/высокое содержание жира, и наоборот, не рекомендуется для рутинной нутритивной поддержки. Стандартное энтеральное питание обеспечивает от 49 до 53% калорий за счет углеводов и от 29 до 30% калорий за счет жиров. В противоположность этому ЭП с низким содержанием углеводов/высоким содержанием жира, как правило, обеспечивает от 28 до 40% калорий за счет углеводов и от 40 до 55% калорий за счет жира. ЭП с высоким содержанием углеводов/с низким содержанием жира обеспечивает только 15% калорий за счет жира.

ЭП с низким содержанием углеводов/высоким содержанием жира было разработано с целью снижения работы дыхания и облегчения отлучения от искусственной вентиляции легких. Основано это было на том, что ЭП с низким содержанием углеводов может привести к образованию меньшего количества диоксида углерода. Таким образом, будет необходима меньшая минутная вентиляция для поддержания приемлемого парциального давления углекислого газа ( $\text{PaCO}_2$ ) в артериальной крови, что, в свою очередь, приведет к уменьшению сроков ИВЛ. Клинические исследования не смогли поддержать эту теорию [2, 3]. Кроме того, ЭП с низким содержанием углеводов/с высоким содержанием жира не повлияло на смертность, количество инфекционных

осложнений или продолжительность пребывания в ОРИТ по сравнению со стандартными энтеральными смесями [4, 5].

Энтеральное питание с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жира является малоизученным. В одном исследовании 43 ожоговых больных получали либо стандартное энтеральное питание, либо с высоким содержанием углеводов и с низким содержанием жира [6]. Там не было никакой разницы в смертности или продолжительности пребывания в ОРИТ.

**Белок.** Большинство руководств рекомендуют применение энтерального питания с высоким содержанием белка (от 1,2 до 2 г на кг идеальной массы тела в сутки) для больных, находящихся в критических состояниях. Применение ЭП с высоким содержанием белка было связано со снижением уровня смертности [7, 8–10]. В противоположность этому энтеральное питание с низким содержанием белка не оказывает никакого влияния на смертность или количество инфекционных осложнений у больных в критическом состоянии, но может иметь некоторое значение у отдельных больных с почечной недостаточностью [11].

В качестве примера в одном проспективном обсервационном исследовании когорты из 886 больных, находившихся на ИВЛ, отмечено сокращение на 50% 28-дневной смертности у больных, достигших целевого уровня белка, по сравнению с пациентами, которые достигли целевых показателей только по калоражу [9]. Энтеральное питание с низким содержанием белка не рекомендуется в качестве рутинного энтерального питания у больных с острой или хронической почечной недостаточностью. ЭП с низким содержанием белка было первоначально разработано для пациентов с почечной недостаточностью из-за широко распространенного мнения, что ограничение приема белка замедляет прогрессирование заболевания почек. Однако клинические испытания показали, что пациенты в критическом состоянии с почечной недостаточностью могут переносить применение белка до 2,5 г/кг в день [12]. Стандартная энтеральная смесь содержит около 40 г/1000 мл белка, с небелковой калорийностью к азоту приблизительно 1/130. В противоположность этому в ЭП с низким содержанием белка его концентрация составляет от 15 до 35 г/1000 мл, с небелковой калорийностью к азоту от 173 до 391 ккал.

***ЭП с низким содержанием углеводов/высоким содержанием жира было разработано с целью снижения работы дыхания и облегчения отлучения от искусственной вентиляции легких***

**Омега-3 жирные кислоты и антиоксиданты** – энтеральное питание, обогащенное антиоксидантами и омега-3 жирными кислотами (ЖК), не рекомендуется у больных, находящихся в критическом состоянии, так как данные крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что вряд ли оно будет полезным и может быть вредным.

Обогащенная формула энтерального питания с антиоксидантами и омега-3 ЖК была предложена в надежде на то, что она будет иметь противовоспалительный эффект при ОПЛ/ОРДС [13]. Были проведены исследования данного энтерального питания у больных с острым повреждением легких или острым респираторным дистресс-синдромом (ОПЛ/ОРДС). Данные рандомизированных исследований и метаанализов противоречивы [14, 15–19].

■ Одно из исследований включало 272 пациента с ОПЛ/ОРДС, находившихся на ИВЛ, которым назначали либо энтеральное питание с добавлением омега-3 жирных кислот плюс антиоксиданты, либо стандартное энтеральное питание [17]. Исследование было досрочно прекращено из-за потенциального вреда: пациенты, получавшие омега-3 жирные кислоты плюс антиоксиданты, дольше находились на ИВЛ (17,2 против 14 дней), у них было большее количество дней в ОРЛТ (16,7 против 14 дней). Кроме того, существовала тенденция к увеличению смертности (27 против 16%). В единственном исследовании стандартной формулы энтерального питания и с добавкой только омега-3 жирных кислот (без каких-либо антиоксидантов) не было выявлено никаких различий в концентрации воспалительных маркеров, длительности искусственной вентиляции легких или смертности [18].

■ В отличие от этого более раннее исследование включало 146 пациентов с ОПЛ/ОРДС, получавших либо энтеральное питание с добавлением антиоксидантов плюс омега-3 ЖК, либо контрольное энтеральное питание [16]. При применении энтерального питания с добавлением антиоксидантов и омега-3 жирных кислот значительно уменьшилось количество дней на искусственной вентиляции легких и количество дней нахождения в отделении интенсивной терапии. Было также отмечено статистически незначимое снижение смертности (16 против 25%, относительный). Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, так как энтеральное питание, которое использовалось в качестве контроля, содержало большое количество омега-6 жирных кислот.

**Энтеральное питание с низким содержанием белка не рекомендуется в качестве рутинного энтерального питания у больных с острой или хронической почечной недостаточностью**

**Глютамин** – глютамин-обогащенное энтеральное питание не рекомендуется для повседневного использования у большинства больных в критическом состоянии, потому что исследования не показали улучшения клинических исходов. Польза и эффективность энтерального питания, обогащенного глютамином, была оценена в нескольких метаанализах и рандомизированных исследованиях у больных в критическом состоянии, в большинстве из которых не было зарегистрировано ни одного убедительного снижения показателей смертности или уменьшения инфекционных осложнений [20–23]. Кроме того, в одном большом многоцентровом рандомизиро-

ванном исследовании глютамина данной группы больных сообщили о потенциальном вреде с тенденцией к увеличению 28-дневной смертности у пациентов, получавших энтеральное питание, обогащенное глютамином [24].

**Рекомендации по постоянному применению энтерального питания, обогащенного омега-3 жирными кислотами и антиоксидантами, глютамином, аргинином, основаны на исследованиях с уровнем доказательности от умеренной до низкой**

**Аргинин.** Аргинин считается условно незаменимой аминокислотой, она играет важную роль в метаболизме азота, аммиака и генерации оксида азота. Несмотря на это, аргинин-обогащенное энтеральное питание не рекомендуется для повседневного использования у больных в критическом состоянии.

В метаанализе 14 рандомизированных исследований (1 624 пациента), в которых сравнивали аргинин-обогащенное энтеральное питание и стандартное энтеральное питание, применявшееся у больных в критическом состоянии, не было выявлено никакого влияния на уровень смертности [21]. Кроме того, по результатам метаанализа 10 рандомизированных исследований (1 154 пациента) не было выявлено влияния на количество инфекционных осложнений [21].

Рекомендации по постоянному применению энтерального питания, обогащенного омега-3 жирными кислотами и антиоксидантами, глютамином, аргинином, основаны на исследованиях с уровнем доказательности от умеренной до низкой [22].

**Пребиотики/пробиотики.** Регулярное применение энтерального питания с пребиотиками или пробиотиками не рекомендуется, так как объединенные результаты рандомизированных исследований не показывают никакого влияния на смертность или частоту инфекционных осложнений [26–27].

Пищевые волокна часто добавляют для устранения диареи или запоров у пациентов, которые уже получают энтеральное питание [7]. Тем не менее нет никаких доказательств того, что регулярное пополнение энтерального питания с пищевыми волокнами может предотвратить диарею [28–34], хотя это может предотвратить запор. Волоконно-содержащих формул следует избегать у пациентов, находящихся на вазопрессорной поддержке, поскольку были зарегистрированы случаи кишечной непроходимости [35].

**Витамины и микроэлементы.** Метаанализ 15 рандомизированных исследований (1 647 пациентов) обнаружил, что у критических больных, которые получали витамины или микроэлементы либо отдельно, либо в комбинации, более низкий уровень смертности, чем у пациентов, которые не получали витамины или микроэлементы (20 против 27%) [36]. Подобные метаанализы не показали никаких различий в количестве инфекционных осложнений, продолжительности пребывания

стационаре или продолжительности пребывания в ОРИТ.

**Непрерывное или болюсное введение.** Нет никаких доказательств того, какой путь введения энтерального питания, непрерывное или болюсное, предпочтительнее. В трех рандомизированных исследованиях сравнивали два подхода и не обнаружили никаких различий в смертности, инфекционных осложнениях или продолжительности пребывания в ОРИТ [37–40]. Тем не менее энтеральное питание, как правило, вводят в виде непрерывной или циклической инфузии.

**Объем и скорость.** Целевой калораж от 18 до 25 ккал/кг/сут является достаточным для удовлетворения потребностей пациента нормального веса. На практике, как правило, считается приемлемым, что энтеральное кормление больных в критическом состоянии начинается со скоростью от 10 до 30 мл/ч (для стандартных энтеральных смесей). Это так называемое «трофическое» кормление, которое может продолжаться в течение шести дней, а затем постепенно скорость увеличивается до целевых показателей. В открытом многоцентровом исследовании «The EDEN study» участвовало 1000 пациентов с острым повреждением легких, находившихся на ИВЛ. Первая группа пациентов получала энтеральное питание с начальной скоростью 25 мл/ч, с последующим увеличением скорости на 25 мл/ч через каждые шесть часов, пока целевой показатель (25 ккал/кг) не был достигнут, и остаточный объем в желудке, который проверялся перед каждым увеличением скорости, не превышал 400 мл. В противоположность этому другая группа пациентов получала энтеральное питание со скоростью от 10 до 30 мл/час (приблизительно 30% от целевого значения) в течение шести дней, а затем скорость энтерального питания увеличивали до целевых значений (как и в первой группе). Исследование не обнаружило никаких различий в длительности ИВЛ, 60-дневной смертности, частоте инфекционных осложнений [41, 42]. Тем не менее в группе энтерального питания с начальной низкой скоростью было меньше случаев рвоты, меньшие остаточные объемы желудка, более низкие средние уровни глюкозы в плазме. В этой группе также требовалось меньше прокинетических агентов и меньше инсулина.

## МОНИТОРИНГ

Уже давно стало стандартом в клинической практике проверять остаточный объем желудочного содержимого (ОЖС) у пациентов, получающих ЭП через регулярные промежутки времени и/или до увеличения скорости инфузии энтерального питания. Это было сделано на основе теории, что риск развития аспирации и пневмонии будет сведен к минимуму путем контролирования ОЖС и, следовательно, прогнозирования и уменьшения рвоты. Исследования показали, что измерение остаточного объема желудочного содержимого практически не коррелирует с риском аспирации и связано, прежде всего с уменьшением поступления калорий [43–45]. Если все-таки ОЖС измеряется, объем менее 500 мл не должен

быть сигналом к прекращению энтерального питания, если отсутствуют такие признаки, как вздутие живота, тошнота или рвота. В одном из исследований у 222 пациентов ОРИТ мониторировался ОЖС каждые шесть часов, с регулированием скорости инфузии энтерального питания при ОЖС более 250 мл, и 227 пациентов получали энтеральное питание без контроля ОЖС (скорость энтерального питания была скорректирована только тогда, когда пациенты испытывали тошноту или была рвота) [46]. Количество вентилятор-ассоциированных пневмоний не различалось в обеих группах, но в то же время было почти в два раза больше эпизодов рвоты в группе без мониторинга, при этом общая частота рвоты была относительно низкой. Другие исходы, такие как длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в стационаре, а также кратко- и долгосрочная смертность не отличались между группами. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что контроль остаточного желудочного объема не нужен у бессимптомных пациентов, получающих энтеральное питание, и может неадекватно снизить поступление калорий. Контроль остаточного желудочного объема необходим у пациентов, имеющих такие клинические проявления, как боль в животе, вздутие живота, ухудшение гемодинамики или общего состояния.

**Исследования показали, что измерение остаточного объема желудочного содержимого практически не коррелирует с риском аспирации и связано прежде всего с уменьшением поступления калорий**

Гемодинамическая нестабильность сама по себе не является абсолютным противопоказанием для проведения энтерального питания, если есть доказательства адекватной перфузии тканей (нормальный уровень лактата крови) [47].

## ОСЛОЖНЕНИЯ

**Диарея** наблюдается примерно у 15–18% больных в критическом состоянии, получающих энтеральное питание, по сравнению с 6% больных, которые не получают энтерального питания [48, 49]. Диарея часто связана и с применением лекарственных препаратов, которые могут вызвать понос (например, антибиотики, ингибиторы протонной помпы) или лекарства в виде суспензии. Концентрированное ЭП лишь слегка гипертоническое, и маловероятно, чтобы оно могло вызывать понос. Пищевые волокна являются наиболее изученным и наиболее широко применяемым средством для лечения ЭП-ассоциированной диареи [34].

**Неблагоприятные метаболические последствия** энтерального питания включают гипергликемию, дисбаланс микроэлементов, а также синдром возобновления питания (рефидинг-синдром). Синдром возобновленного кормления – потенциально фатальное состояние, вызванное быстрыми изменениями в балансе жидкости и элек-

тролитов, когда истощенные пациенты получают оральное, энтеральное или парентеральное питание [50]. Оно определяется в первую очередь явлениями тяжелой гипофосфатемии (сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, рабдомиолиз, судороги и делирий), гипокалиемии и гипомагниемии.

**Гемодинамическая нестабильность сама по себе не является абсолютным противопоказанием для проведения энтерального питания, если есть доказательства адекватной перфузии тканей (нормальный уровень лактата крови)**

**Профилактика аспирации.** К ним относятся подъем головного конца кровати на 30–45°, расположение зонда в постпилорическом отделе желудка, энтеральное питание через пункционную чрескожную гастростому, применение прокинетики [51]. Основанием для большинства из этих стратегий было убеждение, что рефлюкс и аспирация желудочного содержимого увеличивают риск внутрибольничной пневмонии. Многочисленные исследования не подтвердили эту гипотезу, и теперь кажется вероятным, что флора ротоглотки является возможной причиной возникновения внутрибольничной пневмонии.

Снижение количества аспирации не снижает частоту внутрибольничной пневмонии. В одном исследовании, где случайным образом распределены 86 критически больных пациентов (чтобы получать помощь в положении полулежа или лежа), наблюдалось значительное снижение заболеваемости пневмонией в положении полулежа среди пациентов, получающих энтеральное питание (9 против 50%) [51]. Два метаанализа не нашли преимуществ в расположении зонда для энтерального питания в постпилорическом отделе по сравнению с установленным в желудке [52, 53].

**Пункционная чрескожная гастростома.** Сравнительные результаты энтерального кормления через стому и назогастральный или назоинтестинальный зонд у больных в критическом состоянии неизвестны. Практика наложения стомы может быть относительно безопасной и удобной, однако ее польза не доказана.

**Прокинетики.** Исследование, в котором 305 пациентов в критическом состоянии получали метоклопрамид или плацебо во время энтерального питания, показало,

что метоклопрамид не изменяет смертность или частоту внутрибольничной пневмонии [54]. Последующий метаанализ, который включал это рандомизированное исследование и три других (494 пациента), также установил, что метоклопрамид и эритромицин не повлияли на смертность или заболеваемость нозокомиальной пневмонией [55].

## ВЫВОДЫ

- Для большинства критических больных, которым показано проведение энтерального питания, рекомендована стандартная формула энтерального питания (класс 2B).
- Рекомендации по постоянному применению энтерального питания, обогащенного омега-3 жирными кислотами и антиоксидантами, глутамином, аргинином, основаны на исследованиях с уровнем доказательности от умеренной до низкой.
- Применение ЭП с пищевыми волокнами следует избегать у пациентов на вазопрессорных препаратах в связи с возможным развитием непроходимости.
- Энтеральное питание у больных в критическом состоянии следует начинать со скоростью от 10 до 30 мл/ч (стандартные смеси) в течение шести дней, а затем постепенно увеличивать до целевого уровня.

**Неблагоприятные метаболические последствия энтерального питания включают гипергликемию, дисбаланс микроэлементов, а также синдром возобновления питания (рефидинг-синдром)**

- Нет необходимости в рутинной проверке остаточного объема желудочного содержимого у пациентов без клинических проявлений, таких как боль в животе, вздутие живота, ухудшение гемодинамики или общего состояния.
- Для всех пациентов, получающих энтеральное питание, рекомендован угол наклона головного конца кровати от 30 до 45°.
- Гемодинамическая нестабильность сама по себе не является абсолютным противопоказанием для проведения энтерального питания, если есть доказательства адекватной перфузии тканей (нормальный уровень лактата крови).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Protein/peptides [http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com\\_content&task=view&id=17&Itemid=40](http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40) (Accessed on January 30, 2009).
2. van den Berg B, Stam H. Metabolic and respiratory effects of enteral nutrition in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 1988, 14: 206.
3. van den Berg B, Bogaard JM, Hop WC. High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. *Intensive Care Med*, 1994, 20: 470.
4. al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO<sub>2</sub> and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med*, 1989, 15: 290.
5. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr*, 2003, 22: 295.
6. Garrel DR, Razi M, Larivière F et al. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1995, 19: 482.
7. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult

- Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40: 159.
8. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*, 2006, 25: 210.
  9. Weijts PJ, Stapel SN, de Groot SD, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36: 60.
  10. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*, 2012, 31: 462.
  11. Clifton GL, Robertson CS, Contant CF. Enteral hyperalimentation in head injury. *J Neurosurg*, 1985, 62: 186.
  12. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*, 2003, 19: 909.
  13. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition*, 1998, 14: 627.
  14. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 2006, 34: 1033.
  15. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA*, 2011, 306: 1574.
  16. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med*, 1999, 27: 1409.
  17. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2006, 34: 2325.
  18. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med*, 2011, 39: 1655.
  19. Zhu D, Zhang Y, Li S, et al. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*, 2014, 40: 504.
  20. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 25.
  21. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2003, 27: 355.
  22. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2016 February, 40(2): 193-194.
  23. Glutamine [http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com\\_content&task=view&id=17&Itemid=40](http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40) (Accessed on March 03, 2009).
  24. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 :CD010050.
  25. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1489.
  26. Ornithine ketoglutarate (OKG) [http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com\\_content&task=view&id=17&Itemid=40](http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40) (Accessed on March 03, 2009).
  27. Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*, 2013, 143: 646.
  28. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. [Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2008, 152: 685.
  29. Hart GK, Dobb GJ. Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1988, 12: 465.
  30. Dobb GJ, Towler SC. Diarrhoea during enteral feeding in the critically ill: a comparison of feeds with and without fibre. *Intensive Care Med*, 1990, 16: 252.
  31. Heather DJ, Howell L, Montana M et al. Effect of a bulk-forming cathartic on diarrhea in tube-fed patients. *Heart Lung*, 1991, 20: 409.
  32. Schultz AA, Ashby-Hughes B, Taylor R, et al. Effects of pectin on diarrhea in critically ill tube-fed patients receiving antibiotics. *Am J Crit Care*, 2000, 9: 403.
  33. Spapen H, Diltoro M, Van Malderen C et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr*, 2001, 20: 301.
  34. Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr*, 2004, 23: 1344.
  35. McIvor AC, Meguid MM, Curtas S, et al. Intestinal obstruction from cecal bezoar; a complication of fiber-containing tube feedings. *Nutrition*, 1990, 6: 115.
  36. Combined vitamins and trace elements [http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com\\_content&task=view&id=17&Itemid=40](http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40) (Accessed on March 11, 2009).
  37. Continuous vs other methods of administration [http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com\\_content&task=view&id=17&Itemid=40](http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40) (Accessed on March 03, 2009).
  38. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Hulst R, et al. Intermittent enteral feeding: the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154: 394.
  39. Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, Sacks GS. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract*, 2002, 17: 118.
  40. MacLeod JB, Lefton J, Houghton D et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma*, 2007, 63: 57.
  41. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*, 2012, 307: 795.
  42. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: 567.
  43. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1955.
  44. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2005, 33: 324.
  45. Montejó JC, Miñambres E, Bordejé L et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 36:1386.
  46. Reigner J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2013, 309: 249.
  47. Khalid I, Doshi P, DiGiiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care*, 2010, 19: 261.
  48. Montejó JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med*, 1999, 27: 1447.
  49. Luft VC, Beghetto MG, de Mello ED, Polanczyk CA. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition*, 2008, 24: 528.
  50. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*, 2008, 336: 1495.
  51. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 354: 1851.
  52. Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2006, 32: 639.
  53. Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care*, 2003, 7: R46.
  54. Yavagal DR, Karnad DR, Oak JL. Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2000, 28: 1408.
  55. Motility agents [http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com\\_content&task=view&id=17&Itemid=40](http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=40) (Accessed on March 03, 2009).

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО БАНДАЖИРОВАНИЯ ЖЕЛУДКА

В статье дана оценка безопасности лапароскопического бандажирования желудка при алиментарно-конституциональном ожирении, изучена возможность предупреждение осложнений в отдаленном послеоперационном периоде, установлены сроки стационарного лечения и временной нетрудоспособности после лапароскопического бандажирования желудка при неосложненном течении послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** ожирение, лапароскопическое бандажирование, внутрижелудочный баллон, бандажирование желудка, ультразвуковое исследование, рентгеноскопия, хирургическое лечение.

E.V. SHIKHIRMAN, PhD in medicine, K.V. PUCHKOV, MD  
Central Scientific and Research Gastroenterology Institute, Moscow  
RESULTS OF LAPAROSCOPIC GASTRIC BANDING

The article evaluated safety of laparoscopic gastric banding with alimentary-constitutional obesity, explored a possibility to prevent complications in the late postoperative period, periods of hospital treatment and temporary disability after laparoscopic gastric banding in the uncomplicated postoperative period.

**Keywords:** obesity, laparoscopic gastric band intragastric balloon, gastric banding, ultrasound, fluoroscopy, surgical treatment.

Диапазон оперативных методов лечения ожирения достаточно широк – от установки внутрижелудочных баллонов до гастропластики с наложением желудочно-кишечных анастомозов [1, 4]. Показания к этим вмешательствам и оценка их последствий до настоящего времени не являются общепризнанными или согласованными, несмотря на то, что хирургическое лечение ожирения – это длительный и сложный процесс, включающий в себя предоперационное исследование и сопровождение пациента в послеоперационном периоде, направленное на обеспечение долгосрочной эффективности лечебных мероприятий [2].

Лапароскопическое бандажирование желудка, или лапароскопическая горизонтальная гастропластика с использованием регулируемого силиконового бандажа, является более радикальным вмешательством по сравнению с установкой внутрижелудочного баллона. При этом данная операция считается наименее травматичной и безопасной по сравнению с другими хирургическими методами лечения ожирения [3, 5].

Нами было выполнено 115 подобных вмешательств. Средний возраст пациентов составил 42,5 года и варьировал от 25 до 56 лет. Показанием для выполнения бандажирования желудка в наших наблюдениях являлось алиментарно-конституциональное ожирение при ИМТ, превышающем 35 кг/м<sup>2</sup>. Противопоказаниями для выполнения операции лапароскопического бандажирования желудка мы считали выраженный эзофагит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода и желудка, выраженные телеангиоэктазии желудочно-кишечного тракта, возраст пациентов менее 20 лет и старше 60 лет и беременность.

Наиболее неблагоприятными интраоперационными осложнениями при бандажировании являются перфорация стенки желудка, кровотечение из коротких желудочных сосудов, повреждение селезенки. В ряде случаев, особенно в начале освоения методики, может потребоваться выполнение лапаротомии, а иногда повреждения желудочной стенки делают установку бандажа невозможной.

В своем исследовании мы не наблюдали таких серьезных осложнений. Наибольшую трудность во время операции представляет, по нашему мнению, создание ретрогастрального туннеля выше полости сальниковой сумки с минимальной шириной, что позволяет не проводить фиксацию по задней стенке желудка и предотвращает «проскальзывание» в послеоперационном периоде.

Возникшие трудности при создании такого туннеля явились причиной перехода на лапаротомию в двух случаях – на первой и третьей операциях при выраженном ожирении (ИМТ более 45 кг/м<sup>2</sup>), при котором значительные отложения жировой ткани в области дна желудка препятствовали безопасной диссекции. Целью решения о переходе на лапаротомию являлось сокращение времени операции. При имплантации первого силиконового желудочного бандажа перейти на «открытый» доступ мы были вынуждены уже после того, как желудочный бандаж был установлен лапароскопически.

Из осложнений послеоперационного периода, помимо очевидных общехирургических, описаны и специфические осложнения:

- расширение полости малого желудочка возникает, как правило, в отдаленные сроки после операции и связано не с недостатками хирургической техники, а с неправильным пищевым поведением больного [2];

■ «проскальзывание» стенки желудка развивается, как следует из названия, вследствие проскальзывания стенки желудка под наложенным бандажом. Причины этого осложнения заключаются в проведении бандажа через полость малого сальника без наложения серо-серозных швов на заднюю стенку желудка, а также в технических погрешностях при укреплении бандажа по передней стенке. Провоцирующим моментом в большинстве случаев служит нарушение режима питания в послеоперационном периоде [6];

■ миграция бандажа (полная или частичная) в просвет желудка в результате «пролежня» стенки, как правило, наблюдается в отдаленные сроки после операции. Предрасполагающими факторами служат травматизация желудочной стенки во время операции и переедание [3, 6].

В числе послеоперационных осложнений у наших пациентов в одном случае мы отмечали развитие серомы послеоперационной лапаротомной раны. Еще у одной пациентки через 1,5 месяца после операции отмечалось расширение малого желудочка после длительного периода переедания (около 1 месяца) и приема алкоголя.

Помимо анализа осложнений, возникающих во время операции и в отдаленные сроки наблюдения, на наш взгляд, интерес представляет также продолжительность лапароскопического бандажирования.

По мере накопления опыта время выполнения лапароскопической горизонтальной гастропластики уменьшается и составляет в среднем, по данным различных авторов, 50–70 мин. Операции, выполненные нами, длились от 80 до 170 мин, в среднем 110 мин, что, по литературным данным, соответствует времени вмешательства в период освоения техники установки бандажа. Следует отметить, что продолжительность операции у пациентов с выраженным ожирением была больше вследствие технических сложностей создания туннеля позади желудка.

Несмотря на достаточно продолжительное выполнение бандажирования желудка лапароскопическим доступом, в послеоперационном периоде пациенты быстро восстанавливали физическую активность. Сроки госпитализации составляли в среднем от 2 до 4 дней. Стационарное лечение в течение 7 дней потребовалось только в случае выполнения конверсии.

Сроки наблюдения за больными, которым была выполнена лапароскопическая горизонтальная гастропластика для лечения алиментарно-конституционального ожирения, составили от 4 до 30 месяцев. Из-за небольшого количества операций и малых сроков наблюдения анализ отдаленных результатов лечения не проводился.

Через 5–6 недель после операции всем пациентам проводилось контрольное рентгеноскопическое исследование желудка, при котором уточнялось положение манжеты и оценивалась скорость эвакуации бариевой взвеси из малого желудочка. Как правило, затруднения в эвакуации были незначительными вследствие исчезновения травматического отека в этой области. При этом проводилось уменьшение диаметра соустья путем дополнительного введения в систему бандажа 2 мл физиологического раствора. В 6 случаях эта манипуляция не требова-

лась. В дальнейшем пациенты осматривались через 1,5–4 месяца. При обнаружении недостаточной ограничительной функции манжеты проводилось дополнительное введение физиологического раствора в систему бандажа.

Мы считаем, что рентгенологический контроль необходим при каждой подобной манипуляции, так как в 4 случаях после дополнительного введения 2 мл физиологического раствора наблюдалось значительное сужение соустья, при котором потребовалась повторная пункция и эвакуация 1 мл жидкости. В отдаленные сроки после операции было выполнено 11 повторных введений физиологического раствора. Из них у 5 пациентов в систему бандажа дополнительно вводилось по 2 мл жидкости и у 6 пациентов – по 1 мл.

В течение первых 6 недель у всех больных наблюдалось снижение массы тела от 9 до 22 кг. После уменьшения диаметра соустья снижение массы тела продолжалось. Максимальная потеря избыточного веса после лапароскопического бандажирования желудка составила 64 кг в течение 4 месяцев.

После операции лапароскопического бандажирования желудка, так же как и после установки внутрижелудочного баллона, всем пациентам необходимо находиться под постоянным врачебным наблюдением гастроэнтеролога и психотерапевта и, при необходимости, хирурга. Целью врачебного наблюдения является психологическая реабилитация и поддержка, коррекция диеты, диаметра манжеты, своевременная диагностика осложнений.

Таким образом, безопасность операции, так же как и предупреждение осложнений в отдаленном послеоперационном периоде, обеспечиваются строгим соблюдением ряда технических приемов во время выполнения вмешательства. Сроки стационарного лечения и временной нетрудоспособности после лапароскопического бандажирования желудка при неосложненном течении послеоперационного периода минимальные. Эффективность снижения массы тела зависит не только от правильного отбора пациентов для оперативного лечения и хирургической техники, но и от готовности пациента соблюдать рекомендованную диету и находиться под постоянным контролем специалистов.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Берлев О.В., Столярж А.Б., Галина Е.В. Современные пути лечения ожирения. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*, 2004, 4: 45–46.
2. Седов В.М., Гостевойской А.А. Лапароскопическая технология в хирургическом лечении крайних форм ожирения. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2003, 162(1): 106–109.
3. Хатьков И.Е. Эндовидеохирургические методики в лечении избыточного веса и морбидного ожирения. *Лечащий врач*, 2003, 4: 7.
4. Chapman AE, Kiroff G, Game P, Foster B, O'Brien P, Ham J, Maddern GJ. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic literature review. *Surgery*, 2004, 135(3): 326–51.
5. DeMaria EJ. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding. *Surg Clin North Am*, 2001, 81(5): 1129–44.
6. Spector JA, Levine SM, Karp NS. Surgical solutions to the problem of massive weight loss. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(12): 6602–7.

# ИЗУЧЕНИЕ ТИПИЧНОЙ ПРАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ

В ходе работы методом ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа было проанализировано 143 медицинские карты стационарного пациента на предмет их соответствия национальным рекомендациям и стандартам. Рекомендованную базисную терапию получали только 47,5% пациентов. Наиболее распространенные ошибки: недостаточная бронхолитическая терапия; назначение ИГКС при отсутствии показаний к ним, и наоборот: отсутствие этих препаратов в схемах лечения при имеющихся показаниях; чрезмерное использование антибактериальных препаратов; применение нерационально заниженных доз СГКС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в целях повышения эффективности терапии необходимы образовательные программы по лечению ХОБЛ среди врачей стационаров, административный контроль внедрения федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, фармакоэпидемиология, стационарный этап.

E.E. VIDYAKINA, S.V. MALCHIKOVA, MD, Prof.

Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

STUDY OF TYPICAL PRACTICE OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT THE STATIONARY STAGE

In the course of work 143 medical inpatient cards were studied by a method of retrospective pharmacoepidemiologic analysis for their compliance with national recommendations and standards. Only 47.5% of patients receive the recommended basic therapy. The most common mistakes: insufficient broncholytic therapy, prescription of iGCS if there are no indications for them; excessive use of antibacterial drugs; use of irrationally lowered dosages of sGCS. The obtained results are indicative of the fact that for the purposes of increase of the therapy effectiveness educational programs on therapy of COPD for doctors of inpatient clinics as well as administrative control of implementation of federal clinical recommendations on COPD are required.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, pharmacoepidemiology, inpatient stage.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. В соответствии с прогнозом экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2020 г. ХОБЛ станет третьей среди ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. По данным, приведенным на российском пульмонологическом конгрессе 2014 г., распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составляет 15,3%. В связи с большой распространенностью заболевания особую значимость приобретают проблемы рационального лечения ХОБЛ [2]. Фармакоэпидемиология изучает распределение, назначение и использование лекарственных средств (ЛС) и их эффектов на уровне популяции [3] и, в частности, направление «drug utilization» [4].

## ЦЕЛЬ

Определить существующую практику лечения ХОБЛ в стационарах города Кирова, используя метод ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа. Довести

полученную информацию до сведения медицинской общественности. Способствовать выполнению национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ на госпитальном этапе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа тактики врача стационара случайным образом были выбраны 143 истории болезни пациентов, госпитализированных в терапевтические или пульмонологические отделения города Кирова в 2012 г. Оценивались анамнестические данные пациентов с ХОБЛ, соответствие проводимого обследования и назначаемой терапии современным национальным и международным рекомендациям, действующим стандартам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поводом для госпитализации послужило обострение ХОБЛ у 97% пациентов; осложнения ХОБЛ (пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, плевральный выпот и др.) – у 3% пациентов.

Анализ изучаемой выборки показал, что 93,7% пациентов были мужчинами, их средний возраст составил  $62,1 \pm 9,4$  года. 53,2% больных являлись инвалидами. Из зафиксированных факторов риска курение отмечалось у 81,8% пациентов, его стаж составил  $38,0 \pm 11,3$  лет. На момент исследования избавились от вредной привычки только 7% пациентов. Наличие профессиональной вредности было отмечено у 17,5% больных. У 16 человек (11,2%) в историях болезни отсутствуют данные о действии поллютантов. По данным анамнеза длительность ХОБЛ у пациентов составила в среднем  $13,3 \pm 8,6$  года.

Классификация ХОБЛ по группам ABCD была введена «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD) пересмотра 2011 г. [2]. Ввиду того, что анализировались случаи оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ в 2012 г., данная классификация еще не успела войти в широкую терапевтическую практику и не указывалась в диагнозах, в связи с чем не анализировалась в данном исследовании. Большинство пациентов имели среднюю или тяжелую степень тяжести заболевания (46,9 и 50,3% соответственно), вторую степень дыхательной недостаточности (88,8%). Обращает на себя внимание неверная трактовка результатов функции внешнего дыхания (ФВД) и, как следствие, вынесение неправильной степени тяжести заболевания. Так у 18,2% пациентов с ХОБЛ средней тяжести степень занижена: у 9,1% объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) соответствует тяжелой ХОБЛ и у 9,1% – крайне тяжелой. У 2,9% пациентов с тяжелой ХОБЛ степень тяжести завышена и соответствует среднетяжелой, а у 23% степень тяжести занижена и соответствует крайне тяжелой ХОБЛ. У 44,1% пациентов в истории болезни отсутствуют данные о проведении ФВД и величине ОФВ1. Следствием неверной оценки степени тяжести ХОБЛ является неадекватный объем назначаемой терапии. Среди сопутствующих заболеваний у 60,1% пациентов определяется сердечно-сосудистая патология. Сопутствующие заболевания дыхательной системы составляли 21%.

***В соответствии с прогнозом экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ станет третьей среди ведущих причин заболеваемости и смертности в мире***

При анализе лечения обострения ХОБЛ, проводимого в стационарах, выявлены следующие особенности. Рекомендованную терапию в стационаре получают 47,5% пациентов, причем данная цифра сопоставима и для терапевтического отделения, и для специализированного пульмонологического стационара. Необоснованно назначаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) у 28% пациентов, и этот показатель в 2 раза выше в пульмонологическом отделении. 79% пациентов получают длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ), таких больных на 10,8% больше в терапевтическом стационаре. Системные глюкокортикостероиды (СГКС)

используются у 61,1% пациентов, причем в терапевтическом отделении их используют на 17% чаще, при этом в 84% случаев в терапии применяется дексаметазон. А в пульмонологическом отделении у 94% пациентов используется преднизолон. Кроме этого, у 59,1% пациентов, получавших терапию СГКС, использовались недостаточные дозы (в 2–3 раза меньше рекомендованных клиническими рекомендациями), и это на 32% чаще встречается у пациентов терапевтического отделения.

***Следствием неверной оценки степени тяжести ХОБЛ является неадекватный объем назначаемой терапии***

65,1% пациентов получали антибактериальную терапию, причем на 40% чаще эти препараты назначались в терапевтическом отделении. Преимущественно использовались препараты группы цефалоспоринов 3-го поколения (62,8%), защищенных пенициллинов (30,5%), макролидов (19,6%), фторхинолонов нереспираторных (12,4%).

9% пациентов как терапевтического, так и пульмонологического стационара получают терапию антикоагулянтами. Данные препараты не рекомендуются к применению у пациентов с ХОБЛ ни одним руководством. Практически всем пациентам проводилась небулайзерная терапия бронхолитиками и отхаркивающими препаратами.

В целом у больных ХОБЛ наиболее часто применялись 12 препаратов. Чаще всего использовалась фиксированная комбинация формотерола с ипратропия бромидом (у 100% больных), на втором месте – преднизолон (у 63,3% человек), на третьем – амброксол (56,7%), далее – омега-3, тиотропия бромид, натрия хлорид, фиксированная комбинация салметерола и флутиказона пропионата, цефтриаксон, флутиказона пропионат, ацетилцистеин, будесонид, амоксициллин с клавулановой кислотой. Остальные препараты применялись менее чем у 20% больных.

Из рекомендованных к обязательному выполнению у всех пациентов с ХОБЛ на госпитальном этапе исследований [5] на деле было проведено: электрокардиография – 94% пациентов, рентгенография органов грудной клетки – 81,1%, общий анализ крови – 96,5%, микроскопия мазков мокроты – 82,5%, бактериологическое исследование мокроты – 0%, ФВД – 35,7%, пульсоксиметрия – 13,8%, исследование pH, уровня кислорода и углекислого газа в крови – 2,8%.

## **Выводы**

Половина госпитализированных больных с ХОБЛ (53,2%) являются инвалидами. У 81,8% пациентов в качестве фактора риска было отмечено курение со стажем  $38,0 \pm 11,3$  лет. В России курильщики составляют 70% мужской популяции и 30% женской [4]. Большинство пациентов имели среднюю или тяжелую степень тяжести заболевания (46,9 и 50,3% соответственно), вторую степень дыхательной недостаточности (88,8%). По данным

эпидемиологических исследований, в среднем распространенность ХОБЛ II стадии и выше в мире среди лиц старше 40 лет составляет  $10,1 \pm 4,8\%$  [7, 6], ранжирование по степени тяжести в литературе отсутствует.

У 60,1% пациентов определялась сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Сопутствующие заболевания дыхательной системы составляли 21%, при этом пневмония – у 7%, плеврит – у 2,8% пациентов, бронхиальная астма (БА) – у 7,7%. Согласно национальным рекомендациям по ХОБЛ 2014 г., сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются у 42% больных ХОБЛ, инфекции нижних дыхательных путей – у 67–72% пациентов [3]. В настоящее время сочетание ХОБЛ и БА относят к overlap-фенотипу. В результате широкомасштабных исследований было показано, что около 20–30% больных ХОБЛ имеют обратимую бронхиальную обструкцию [7].

**По данным эпидемиологических исследований, в среднем распространенность ХОБЛ II стадии и выше в мире среди лиц старше 40 лет составляет  $10,1 \pm 4,8\%$ , ранжирование по степени тяжести в литературе отсутствует**

Подводя общий итог по ведению пациентов с обострением ХОБЛ на госпитальном этапе, можно отметить следующее. Рекомендованную терапию в стационаре получают 47,5% пациентов. Согласно национальным рекомендациям по терапии ХОБЛ, «традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо быстродействующие  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо быстродействующие антихолинергические препараты (ипратропиум). Сегодня многие эксперты рассматривают комбинированную терапию  $\beta_2$ -агонист/ипратропия бромид как оптимальную стратегию ведения обострений ХОБЛ, особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелыми обострениями» [3]. В нашем исследовании ее получали 100% пациентов. ИГКС необоснованно получают 28% пациентов. 79% пациентов получают ДДБА и ДДАХ при терапии обострений ХОБЛ.

СГКС используются у 61,1% пациентов, при этом в 90% случаев препаратом выбора является дексаметазон, во время как «золотым стандартом» для проведения терапии стероидами считается преднизолон [3]. У 59,1% пациентов, получавших терапию СГКС, использовались недостаточные дозы (в 2–3 раза меньше рекомендованных клиническими рекомендациями (30–40 мг/сут в течение 5–14 дней)) [3].

65,1% пациентов получали антибактериальную терапию. Хотя согласно клиническим рекомендациям причиной обострений бактериальный фактор является примерно в 50% случаев [3]. Преимущественно использовались препараты группы цефалоспоринов 3-го поколения (62,8%), защищенных пенициллинов (30,5%), макролидов (19,6%), фторхинолонов нереспираторных (12,4%). Современные руководства рекомендуют назначать антибиотики пациентам с I типом обострения по классифика-

ции Anthonisen (т. е. при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты) или со II типом (наличием двух из трех перечисленных признаков). При легких и среднетяжелых обострениях ХОБЛ, без факторов риска, рекомендовано назначение амоксициллина, современных макролидов (азитромицин, кларитромицин), цефалоспоринов (цефиксим и др.). В качестве препаратов 1-й линии для больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ и с факторами риска рекомендованы либо амоксициллин/клавуланат (АМК), либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) (В, 2++). При высоком риске инфекции *P.aeruginosa* – ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью [3]. Таким образом, рекомендуемые для пациентов с ХОБЛ группы антибактериальных препаратов в основном соблюдаются.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составляет 15,3%, при этом половина больных являются инвалидами. В связи с этим проблемы рационального лечения ХОБЛ особенно актуальны. Примерно у 20% пациентов имеет место неверная трактовка показателей ФВД (ОФВ1) и, как следствие, занижение степени тяжести ХОБЛ, что впоследствии отражается на недостаточном объеме рекомендуемой базисной терапии. На стационарном этапе только 47,5% пациентов получали терапию в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ. При этом наиболее распространенными ошибками были: недостаточная бронхолитическая терапия; назначение ИГКС при отсутствии показаний к ним, и, наоборот, отсутствие этих препаратов в схемах лечения при имеющихся показаниях; чрезмерное использование антибактериальных препаратов; применение нерациональных схем терапии СГКС.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатъев В.А., Титова О.Н., Гульязева О.И. ХОБЛ: эпидемиология и экономический ущерб. *Вестник Санкт-Петербургского университета*, 2007, 4: 37–46.
2. Белевский А.С. (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. М., 2012, 80 с.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М. 2014.
4. Чучалин А. Г. Белая книга «Пульмонология». *Пульмонология*, 2004, 1: 7–34.
5. Приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 мая 2007 г. №327 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)».
6. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления. *Справочник поликлинического врача*, 2011, 3: 42–45.
7. Чучалин А.Г. (ред.). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М. 2013.