



ГЛЮКОМЕТР КОНТУР ПЛЮС – ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ С ЛАБОРАТОРНОЙ*

Высокая точность системы мониторинга гликемии Contour plus (Контур Плюс) помогает Вам принимать более правильные решения для корректного дозирования инсулина



Без кодирования

Технология «Без кодирования» – тест-полоска сама кодирует глюкометр

Технология Второй Шанс®

Технология «Второй шанс» – возможность дополнительного нанесения капли крови на ту же тест-полоску



Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды

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

Реклама

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

ASCENSIA
Diabetes Care

*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности.
Caswell M. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015; 3: 1-7.

Contour plus
КОНТУР ПЛЮС



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 11

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В
П
О
Л
И
К
Л
И
Н
И
К
Е

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №11 (2017) • В ПОЛИКЛИНИКЕ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



7,5 мг
15 мг

СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ

Обладает обезболивающим
и противовоспалительным действием

АМЕЛОТЕКС®
мелоксикам



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Де-Нол®

Висмута трикалия дицитрат, 120 мг



НА ЗАЩИТЕ КЛЕТКИ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии^{1, 2, 6}
- Патогенетическое лечение хронического гастрита и язвенной болезни^{3, 4, 6}
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи^{5, 6}

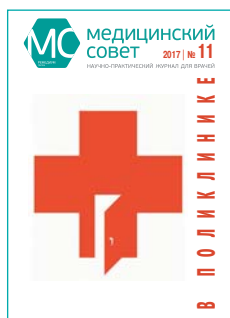
1. Коллектив авторов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013; 5: 113–118. 2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. A., et al. Gut 2012; 61 (5): 646–664. 3. Аруин Л. И. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол., 2006; 5: 40–49. 4. Маев И. В. РМЖ, болезни органов пищеварения, 2010; 18 (28): 1702–1706. 5. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. РМЖ, болезни органов пищеварения, 2006; 8 (2): 78–81. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Де-Нол® (П.Н. 012626/01-201112).

Для эрадикации *H. pylori* необходима комплексная терапия.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников,
для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических мероприятий.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



№11 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ	4
■ КАРДИОЛОГИЯ	
А.В. ЖИЛЕНКО, А.А. СОКОЛОВА, И.Л. ЦАРЕВ, Д.А. НАПАЛКОВ	
Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: двухлетнее когортное исследование	8
М.П. САВЕНКОВ, С.Н. ИВАНОВ, М.П. МИХАЙЛУСОВА, М.В. БОРЩЕВСКАЯ, И.Н. ОКУНЕВА, Л.А. СОЛОМОНОВА, А.М. САВЕНКОВА	
Фиксированная этиопатогенетическая комбинация препаратов для лечения артериальной гипертензии	12
■ НЕВРОЛОГИЯ	
О.А. ШАВЛОВСКАЯ	
Эффективность локальной терапии НПВП при остеоартрозе различной локализации	18
О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Д.В. КАРПУХИНА	
Маркеры повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете	23
О.Г. ГУТЯНСКИЙ, А.А. ЧЕСТНОВ	
Опыт применения комплексного лечения дискогенных радикулопатий у спортсменов	28
Ю.Э. АЗИМОВА	
Депрессия и когнитивные нарушения: опыт использования вортиоксетина в неврологической практике	36
Е.В. ПОПОВА, А.Н. БОЙКО	
Таблетированные препараты для патогенетического лечения рассеянного склероза	40
■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР	
М.Л. ДЕРБЕНЕВА, А.Л. ГУСЕВА	
Антибактериальная терапия при острых заболеваниях верхних дыхательных путей	44
А.А. ЗАЙЦЕВ, А.М. МАКАРЕВИЧ	
Как долго лечить пациентов с внебольничной пневмонией? В фокусе — короткие курсы антимикробной терапии	48
А.А. КРИВОПАЛОВ, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ, В.А. ШАТАЛОВ	
Азитромицин в терапии бактериальных риносинуситов	54
Г.А. МАВЗЮТОВА, Л.Р. МУХАМАДИЕВА, Р.М. ФАЗЛЫЕВА	
Клинический подход к иммунокоррекции при внебольничной пневмонии	58
Н.Г. БЕРДНИКОВА, О.Ю. КЛИМОВА, Д.В. ЦЫГАНКО, В.А. ЕКАТЕРИНЧЕВ	
Некоторые аспекты терапии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей. Что остается за кадром клинических рекомендаций?	64
■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ	
Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, А.Н. СЛАВСКИЙ, Д.М. ПШОНКИНА	
Возможности использования современных антигистаминных препаратов в терапии больных аллергическим ринитом	72
■ ДЕРМАТОЛОГИЯ	
ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ	80
Интервью с кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры дерматовенерологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Татьяной Алексеевной Белоусовой	
Л.П. СИЗЯКИНА, Е.М. ПЕНЕЧКО, И.И. АНДРЕЕВА	
Возможности заместительной интерферонотерапии в лечении atopического дерматита у иммунокомпрометированных пациентов	84
И.М. КОРСУНСКАЯ, Е.В. ДВОРЯНКОВА	
Преимущества терапии акне оральными контрацептивами	88
■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ	
С.С. КАРДАШЕВА, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА, В.И. ЛЕЩЕНКО	
Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения	92
В.В. ЦУКАНОВ, Ю.Л. ТОНКИХ, А.В. ВАСЮТИН	
Рекомендации по ведению больных с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди	100
М.Ф. ОСИПЕНКО, Е.А. БИКБУЛАТОВА, С.И. ХОЛИН	
Профилактика и лечение антибиотико-ассоциированной диареи: место пробиотиков	104
Симпозиум «Геморроидальная болезнь: мировые тенденции и практические рекомендации» в рамках Национального хирургического конгресса	107
Н.М. ХОМЕРИКИ, И.А. МОРОЗОВ	
Особенности цитопротекции в желудке и некоторые аспекты фармакологического действия препаратов висмута	112
И.В. ЕГОРОВ, М.А. ПОПОВА	
Дифдиагноз СРК, или Еще раз к вопросу о «мусорной корзине»	120
■ РЕВМАТОЛОГИЯ	
Г.Р. ИМАМЕДИНОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА	
Нимесулид при лечении острой и хронической боли в клинической практике	126
Б.С. БЕЛОВ, Г.М. ТАРАСОВА	
Инфекционный эндокардит. Современные подходы к терапии и профилактике	133
Л.К. ПЕШЕХОНОВА, Д.В. ПЕШЕХОНОВ, П.А. КРАСЮКОВ	
Патогенетические механизмы действия структурно-модифицирующих противовоспалительных препаратов замедленного действия (SYSADOA)	142
■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	
С.А. БАРАНОВ, В.М. НЕЧАЕВ	
Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган	148
А.В. БУШУЕВА, С.Н. БОТОВА, И.Г. ПОЧИНКА, Л.Г. СТРОНГИН	
Возможности тироктовой кислоты в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа после острого инфаркта миокарда	152
А.С. АМЕТОВ, Е.В. ДОСКИНА	
Современные возможности терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эффективность и кардиобезопасность алоглиптина с точки зрения доказательной медицины	156
Е.Ю. КОМЕЛЯГИНА, М.Б. АНЦИФЕРОВ	
Лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин®	162
О.А. ШАЦКАЯ, С.С. КУХАРЕНКО	
Роль самоконтроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом	166
И.А. БОНДАРЬ	
Преимущества, безопасность и перспективы применения ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек	170
■ УРОЛОГИЯ	
А.Д. КАПРИН, А.А. КОСТИН, К.В. ИВАНЕНКО, С.В. ПОПОВ	
Современные исследования эффективности цитратной терапии уратного нефролитиаза в России	176
■ ГИНЕКОЛОГИЯ	
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Е.А. МИНАЕВА	
Фиксированный пролонгированный режим приема КОК в решении классических вопросов контрацепции (обзор литературы)	182
А.Л. УНАНЯН, И.С. СИДОРОВА, Е.А. СОСНОВА, Ю.В. ЧУШКОВ, Т.Д. ГУРИЕВ, А.Д. НИКОНЕЦ, Д.В. БАБУРИН	
Комбинированная терапия постинсультных депрессий: венлафаксин и когнитивно-поведенческая психотерапия	194
Н.В. ШАХПАРОНОВА, А.С. КАДЫКОВ, А.А. ТЕЛЕНКОВ	
Профилактика и лечение когнитивных расстройств сосудистого генеза	198
■ ПРАКТИКА	
Л.И. БОГДАНЕЦ, И.М. ВАСИЛЬЕВ	
Влияние системной энзимотерапии на заживление венозных трофических язв	189
И.Н. АГАМАМЕДОВА, Т.Е. НИКИТИНА	
Комбинированная терапия постинсультных депрессий: венлафаксин и когнитивно-поведенческая психотерапия	194
Н.В. ШАХПАРОНОВА, А.С. КАДЫКОВ, А.А. ТЕЛЕНКОВ	
Профилактика и лечение когнитивных расстройств сосудистого генеза	198
■ ДИССЕРТАНТ	
З.В. ДРЕЕВА, Ф.Т. АГЕЕВ	
История рождения статинов. Новые перспективы	202
О.О. МЕЛЬНИЧЕНКО	
Современные подходы к терапии тяжелых форм псориаза	208



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, 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
Богачев В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
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 последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русakov И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Шестакова М.В., академик 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., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

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

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 25 июня 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

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

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



Глубокоуважаемые коллеги!

Предлагаемый вашему вниманию номер посвящен наиболее актуальным проблемам современной медицины. Как в политематическом номере статьи охватывают большой спектр нозологий, что требует от читателя необходимых знаний, а также постоянного развития клинического мышления.

На страницах журнала подробно освещены проблемы неврологии и смежных дисциплин. В частности, обсуждаются возможности лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Известно, что частота диабетической полинейропатии у данной категории пациентов составляет 20–30%, или 2% новых случаев в год, а среди пациентов с нарушением толерантности к глюкозе – 13% случаев. Эти данные свидетельствуют, что диабетическая полинейропатия является одним из самых распространенных осложнений сахарного диабета и развивается гораздо раньше клинической манифестации этого заболевания. Это обстоятельство делает чрезвычайно актуальным не только раннюю диагностику поражения нервной системы при сахарном диабете 2-го типа, но и выбор оптимального лечения фонового заболевания.

Заболевания периферических суставов и позвоночника являются самой распространенной патологией среди других хронических заболеваний и одной из главных причин нетрудоспособности пациентов, вызывающей ухудшение качества жизни и значительные финансовые затраты, особенно у пожилых людей. Принципы ведения пациентов с этой нозологией, несомненно, интересуют неврологов, ревматологов, терапевтов и других специалистов, т.к. с этой категорией пациентов сталкивается каждый врач.

Несомненный интерес врачей хирургических специальностей вызовет материал, посвященный терапии нефролитиаза. Согласно статистике, всего в РФ зарегистрировано 846 570 человек с мочекаменной болезнью (данные за 2014 г.), в то время как в 2002 г. таких пациентов было 629 453. Таким образом, прирост числа больных мочекаменной болезнью за 12 лет составил 34,5%. При этом отмечен также прирост абсолютного числа пациентов с впервые установленным диагнозом уролитиаза на 24,8%. В этой связи вопросы профилактики и лечения нефролитиаза являются особенно актуальными.

На страницах номера обсуждаются вопросы лечения дискогенных ретикулопатий у спортсменов, возможности и перспективы использования нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике, даны рекомендации по ведению больных с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди и многое другое.

Мы надеемся, что предлагаемые материалы, отражающие различные аспекты современной медицины, будут интересны широкому кругу врачей всех специальностей.

Александр Хитров,
шеф-редактор журнала «Медицинский совет»

УЧЕНЫЕ ОПИСАЛИ, ЧЕМ МОЗГ РЕБЕНКА ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ВЗРОСЛОГО

Ученым удалось разгадать загадку, почему при снижении объема серого вещества к подростковому периоду когнитивные функции молодых людей улучшались по сравнению с детским возрастом. Все дело в увеличивающейся плотности серого вещества, утверждают исследователи из Университета Пенсильвании (University of Pennsylvania). Также оказалось, что меньший объем мозга у женщин, которые в принципе меньше мужчин, компенсируется более высокой плотностью серого вещества, что может объяснить, почему их когнитивные функции сравнимы.

Ученые оценили 1189 молодых людей от 8 до 23 лет, которым провели МРТ, чтобы понять взаимосвязь возраста и когнитивных функций и воздействие на них показателей серого вещества – объема, плотности и толщины коры. Благодаря методу нейровизуализации исследователи получили эти показатели структуры человеческого мозга неинвазивным способом.



НЕ СЛЕДУЕТ ДАВАТЬ ФРУКТОВЫЕ СОКИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ РЕБЕНКА

Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) опубликовала обновленные рекомендации, касающиеся употребления фруктового сока детьми и подростками. Эксперты подчеркивают, что детям до года нужно предлагать измельченные плоды или фруктовые пюре, но избегать фруктового сока.

По мнению авторов, в идеале ребенок до полугода должен получать только грудное молоко или детскую смесь, если грудное вскармливание невозможно. Детям старше 6 мес. можно периодически давать сок в чашке, если это необходимо по медицинским показаниям, но не оставлять его в бутылочке на целый день. Также не стоит давать детям соки перед сном.

Пить ребенка нужно только 100% свежевыжатым или восстановленным соком.

Количество потребляемого сока не должно превышать полстакана в день, если ребенку от 1 до 3 лет. Детям в возрасте 4–6 лет можно давать немного больше, а старшим детям и подросткам достаточно одного стакана фруктового сока в день. Употребление сока может быть связано с недостаточным или избыточным рационом, способствовать диарее, вздутию живота и кариесу. При этом разбавление сока водой не снижает риск для здоровья зубов.

Авторы рекомендуют педиатрам выяснять количество потребляемого ребенком сока при жалобах на диарею, метеоризм или боли в области живота. Они напоминают, что ребенку нельзя давать грейпфрутовый сок, когда он принимает любые препараты, в метаболизме которых участвует CYP3A4. И, конечно, следует советовать родителям не давать детям и подросткам непастеризованные соки, а также не пытаться лечить соками диарею или обезвоживание.

«Общение с педиатрами играет важную роль для здоровья детей, и в том числе врачи должны просвещать родителей по поводу привычек здорового питания, – утверждает доктор Мелвин Хейман (Melvin Heyman) из Калифорнийского университета (University of California). Для нормального баланса жидкости в организме ребенка вполне достаточно воды и молока с низким содержанием жира». Авторы также считают, что педиатры способны влиять и на политику в отношении детского здоровья в целом – на уровне школ, в которых более активное включение в рацион фруктов и овощей ассоциируется со здоровым питанием.



У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН СТАРШЕ 39 ЛЕТ ЧАЩЕ ВОЗНИКАЮТ ОПАСНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Риск связанной с беременностью материнской заболеваемости и смертности повышается с возрастом. Канадские ученые выявили связь между опасными для жизни осложнениями и возрастом беременной женщины. Как показало исследование сотрудников Университета Британской Колумбии (University of British Columbia), частота развития почечной недостаточности, шока, нарушений со стороны сердца и эмболии амниотической жидкостью резко повышена среди матерей старше 39 лет.

В ретроспективное когортное исследование популяционного масштаба были включены данные более чем о 828 тыс. детей, рожденных в результате одноплодной беременности от матерей в возрасте от 15 до 60 лет. Авторы работы проанализировали базы данных о мертворожденных детях и рождении живых детей, которые включали сведения о демографических характеристиках, течении беременности и родов, пребывании в стационаре (в том числе о заболеваемости матерей и новорожденных). Исследователи сравнили показатели материнской заболеваемости и смертности между следующими возрастными группами: от 15 до 19 лет, от 20 до 24, от 25 до 29 (контрольная группа), от 30 до 34, от 35 до 39, от 40 до 44 и от 45 до 49 лет. Учитывались потенциальные искажающие факторы, такие как порядковый номер рождения, индекс массы тела и применение методов искусственного оплодотворения. Скорректированная разность рисков в отношении тяжелой материнской патологии повышалась с возрастом (по сравнению с женщинами 25–29 лет) и составила 0,9% в группе

матерей 40–44 лет, 1,6% в группе 45–49 лет и 6,4% для матерей от 50 лет и старше. У матерей в возрасте 35–39 лет чаще развивался акушерский шок по сравнению с женщинами 25–29 лет, а у матерей 40–44 лет были выявлены высокие показатели эмболии амниотической жидкостью. Среди матерей 45–49 лет чаще наблюдалась почечная недостаточность, осложнения акушерских вмешательств и госпитализация в отделение интенсивной терапии. Также исследователи установили, что септические осложнения чаще встречались в группе матерей-подростков по сравнению с женщинами 25–29 лет.

«При ведении беременных женщин старшего возраста следует учитывать риски, связанные со здоровьем матери и плода, – говорит доктор Сарка Лисонкова (Sarka Lisonkova, PhD), сотрудник кафедры акушерства и гинекологии в Университете Британской Колумбии. – Врачи должны быть готовы к возможному развитию серьезных осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде у женщин старше 39 лет, чтобы своевременно принимать соответствующие меры».

Что касается повышения риска септических осложнений у матерей-подростков, авторы призывают врачей проявлять бдительность, поскольку в молодом возрасте из-за компенсаторных механизмов опасное состояние длительно может не проявляться клинически. В связи с этим медики предлагают рассмотреть возможность более раннего назначения антибиотиков матерям с вероятными признаками инфекции.



ТОЧНОСТЬ ДВИЖЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ МОЖНО УЛУЧШИТЬ

Точность движений у пожилых людей можно улучшить. Для этого ученые рекомендуют им копировать стиль младенцев. Согласно новому исследованию из Университета Бен-Гуриона в Негеве (Ben-Gurion University of the Negev), моторный механизм, присущий прежде всего детям раннего и младшего возраста, может помочь пожилым людям повысить точность движения. «В раннем возрасте дети совершают случайные движения в разных направлениях, пока не научатся управлять ими», – говорит Шелли Леви-Цедек (Shelly Levy-Tzedek), преподаватель кафедры физиотерапии и автор исследования. – Их движения остаются хаотичными до тех пор, пока они не поймут, какие именно позволят достичь цели». Оказалось, что у пожилых людей моторные функции работают по тому же принципу. В рамках исследования на предплечья пожилых людей (70 лет и старше) были установлены датчики, которые измеряли вращение руки в локте. Затем участников попросили произвести ритмические движения предплечья по принципу «стеклоочистителя», поддерживая определенную скорость и амплитуду. Поначалу движения были слишком медленными, а амплитуда небольшой. Но исследователи побуждали двигаться все быстрее. Допущенные ошибки и хаотичные движения помогли пожилым людям лучше контролировать их.



УСТАНОВЛЕНО, ЧТО АЛКОГОЛЬ, ЛИШНИЙ ВЕС И НЕДОСТАТОК ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ПРИВОДЯТ К УВЕЛИЧЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ РМЖ

Согласно данным, опубликованным в докладе Американского института по изучению рака (American Institute for Cancer Research – AICR) и Международного фонда по изучению рака (World Cancer Research Fund, WCRF), употребление всего одного небольшого бокала вина или пива в день, что эквивалентно примерно 10 г спирта, может увеличить риск развития рака молочной железы (РМЖ) на 5% у женщин в пременопаузе и на 9% у женщин в постменопаузе. РМЖ является наиболее распространенной разновидностью рака у женщин во всем мире: около 25% всех новых случаев онкологических заболеваний, регистрируемых у женщин, – это РМЖ. Американские исследователи проанализировали данные 119 научных работ, которые были проведены в разных странах мира. В этих работах содержится информация по 12 млн женщин и более чем 260 тыс. случаев РМЖ. Задача ученых состояла в том, чтобы осветить взаимосвязь между диетой, массой тела, физической активностью и развитием рака молочной железы. Женщины в пременопаузе и женщины в постменопаузе анализировались отдельно.

Результаты исследования отчетливо показали, что употребление алкогольных напитков увеличивает риск развития РМЖ как у женщин в пременопаузе, так и у женщин в постменопаузе. Наоборот, интенсивная физическая нагрузка (например, бег или быстрая езда на велосипеде) снижала риск развития РМЖ в обеих группах женщин. Умеренная физическая нагрузка, например ходьба или занятия садоводством, также снижала риск развития РМЖ у женщин в постменопаузе. Исследователи нашли и другие взаимосвязи между риском развития РМЖ и образом жизни. Так, кормление грудью снижало риск РМЖ в обеих группах женщин, а лишний вес или ожирение в зрелом возрасте увеличивало риск РМЖ у женщин в постменопаузе. «Главная новость состоит в том, что всего один бокал вина или пива в день увеличивает риск рака молочной железы», – отмечает Сюзан Булбол (Susan K. Boolbol), руководитель отделения хирургии молочной железы из нью-йоркской клиники «Маунт Синай». «Физически активный образ жизни, поддержание нормальной массы тела и ограничение употребления алкоголя – это те шаги, которые могут предпринять женщины для снижения риска развития РМЖ», – говорит Анна МакТиенан (Anne McTiernan, PhD), эксперт по профилактике рака из Центра Фреда Хатчинсона по исследованию рака (Fred Hutchinson Cancer Research Center) в Сиэтле.

Для профилактики авторы рекомендуют поддерживать нормальную массу тела, заниматься физическими упражнениями по крайней мере 30 минут в день и избегать употребления высококалорийной еды, сладких напитков и мясных продуктов, таких как сосиски и колбаса. Кроме того, они советуют ограничить употребление красных сортов мяса и чаще употреблять в пищу зерновые культуры, овощи, фрукты и бобовые.





Янумет

- ✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.^{1,2,7}
- ✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.^{3,4,5}
- ✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.³

Янувия

первый партнер к метформину³



ЖНВЛП
Входит в состав комплексной терапии сахарного диабета 2 типа

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)
Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет.
Состояния: почечная недостаточность, панкреатит.
Основные побочные эффекты: гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В постприступальных исследованиях (связь с препаратом не установлена) – реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода.

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (ситаглиптин + метформин)
Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояние гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсулинотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактация, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с введением контрастирующего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет.
Состояния: почечная недостаточность, панкреатит.
Основные побочные эффекты: диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.

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

³ по сравнению с комбинацией сульфамониметозина + метформина

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757
2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/obd/docs/cgmpai.cfm>
3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», И. И. Девов, М. В. Шестакова. 7-й выпуск, 2015
4. Anselmo E et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:160-168
5. Velani P et al. Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238
6. Перечень ЖНВЛП. Распространение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р. г. Москва, приложение № 1
7. <http://clinicaltrials.gov>
8. <http://gallenfoundation.org/en/website/hall-of-fame/jprts-gallen-usa-winners>

MSD Адрес: 000 «MSD Фармасьютикалс, Россия», 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, БЦ «Павловский»
Тел: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; www.msd.ru ДАБ-1173000-0008.02.2016




Реклама

5

МОЛОДЕЖЬ ВЕДЕТ СЛИШКОМ СИДЯЧИЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Ученые опасаются, что дефицит физических нагрузок способствует росту эпидемии ожирения. Физическая активность у детей и подростков гораздо ниже, чем считалось ранее, сообщают ученые из Блумбергской школы общественного здравоохранения Джона Хопкинса (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health). И хотя у 20-летних физические нагрузки понемногу увеличиваются, после 35 лет уровень активности опять начинает падать.

Для исследования использовались данные Национального обследования состояния здоровья и питания в период 2003–2004 и 2005–2006 гг. Свыше 12 тыс. участников носили в течение семи дней подряд специальные устройства, которые фиксировали, сколько времени человек тратил на физические нагрузки и сколько вел малоподвижный образ жизни. Единственная возрастная группа, которая показала рост активности, состояла из 20-летних участников. Особенно активны они были ранним утром. Во всех возрастных группах мужчины оказались физически активнее женщин, но в среднем возрасте их активность резко снижалась. Среди людей 60 лет и старше именно мужчины вели сидячий образ жизни.

«Уровни активности в конце подросткового возраста были тревожно низкими, и показатели у 19-летних сопоставимы с 60-летними, – говорит старший автор исследования Вадим Зипунников. – У школьников пик активности приходился на период от 2 до 6 часов дня. Это необходимо учитывать и, возможно, изменить школьное расписание, чтобы способствовать большей физической активности». Исследование также подтвердило, что фактически не соблюдаются рекомендации ВОЗ о необходимости ежедневной как минимум часовой физической нагрузки для детей от 5 до 17 лет. Более 25% мальчиков и 50% девочек в возрасте от 6 до 11 лет и более 50% юношей и 75% девушек в возрасте от 12 до 19 лет не соблюдали эти рекомендации.

– Наше исследование предлагает учитывать время суток и сосредоточиться на другом. Нагрузки должны быть умеренно интенсивными, а избегать следует неподвижности, – говорит Зипунников.



ЭКЗЕМА НЕ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСКИ РАЗВИТИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ученые из Университета Брауна (Brown University) опровергли гипотезу, что люди с атопическим дерматитом значительно чаще имеют различные сердечно-сосудистые проблемы. Состояние кожи не связано с кардиорисками. Такие выводы исследователи сделали, проанализировав записи почти 260 тысяч взрослых в возрасте от 30 до 74 лет в проекте «Канадское партнерство для будущего». Подозрение, что атопический дерматит может быть связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вероятно, возникло из более обобщенных ассоциаций последних с псориазом. И хотя оба воспалительных заболевания кожи имеют некоторые клинические сходства, на молекулярном уровне они работают по-разному. Это и объясняет, почему только псориаз может быть связан с кардиорисками.



В СТАРОСТИ ВОЗМОЖНО ИМЕТЬ ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ

Состояние сосудов у пожилых людей, не страдающих сахарным диабетом и ожирением, может быть на уровне здорового 29-летнего человека. Согласно проведенному в США исследованию, артериальная гипертензия и снижение эластичности стенок сосудов не являются неотъемлемыми признаками старения. Сосуды могут оставаться здоровыми до глубокой старости, если избегать определенных факторов риска.

Специалисты медицинской школы Бостонского университета (Boston University School of Medicine) проанализировали данные более чем о трех тысячах людей старше 50 лет. Оценивалось влияние на эластичность кровеносных сосудов семи факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина, высокого уровня сахара в крови, пониженной физической активности, плохого питания, ожирения и курения.

В целом около 18% участников исследования имели здоровые сосуды. Из них 30% составляли люди 50–60 лет, 7% – 60–70 лет и 1% – старше 70 лет. Сосуды пожилых людей с отсутствием как минимум шести из указанных факторов риска в 10 раз чаще были здоровыми и эластичными по сравнению со сверстниками, которым удалось избежать не более одного фактора риска. На исходном уровне ни у одного из участников не было сердечно-сосудистых заболеваний, которые возникли в период последующего наблюдения (в среднем 9,6 лет) у 391 человека. У тех, кто имел здоровые артерии, сердечно-сосудистые заболевания развивались примерно на 55% реже по сравнению с остальными участниками.

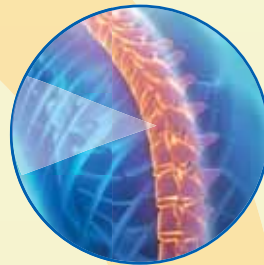
Основными факторами риска, имеющими особое значение для здоровья сосудов, авторы называют сахарный диабет, ожирение и уровень холестерина в крови. Значимая связь между состоянием сосудов, курением, питанием и физической активностью не выявлена. Впрочем, исследование не было предназначено определить, как отдельные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний непосредственно влияют на старение сосудов. Кроме того, к ограничениям исследования авторы относят отсутствие полных данных о рационе и физической активности для всех участников.

«Нам удалось выяснить, что и у пожилых людей состояние сосудов может быть на уровне 29-летнего человека, – утверждает ведущий автор работы Теему Нийранен (Teemu Niiranen). – Сильнее всего негативно сказывается на состоянии сосудов избыточный вес и сахарный диабет. Считается, что эта связь обусловлена воспалительными процессами и нейрогормональным дисбалансом при диабете и ожирении».

«Стоит иметь в виду, что снижение эластичности сосудов является лишь одним из аспектов прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, – отмечает соавтор сопроводительной редакционной статьи доктор Кристиан Деллс (Christian Delles) из британского Института сердечно-сосудистых и медицинских наук при Университете Глазго (Institute of Cardiovascular and Medical Sciences at the University of Glasgow). Имеет значение сужение сосудов на определенных участках или наличие атеросклеротических бляшек, что не может быть оценено с помощью исследований эластичности сосудов. Однако контроль факторов риска, несомненно, поможет сохранить сосуды здоровыми. К таким мерам можно отнести поддержание нормальной массы тела, прекращение курения, повышение физической активности, а также, при необходимости, прием гипотензивных препаратов и средств для снижения уровня липидов в крови».



Нимесил®



- ✦ Гранулированная форма – более быстрый результат^{1, **}
- ✦ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2, 3}
- ✦ Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4, 5}
- ✦ Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliauca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.
 2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006):120-137
 3. Bianchi M, Brogini M, Drugs 2003; 63 Suppl. 1:37-46
 4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)
 5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)
 6. Castelleague J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
 * гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
 ** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
 Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>
 RU_NIM-10-2016. Одобрено 10.2016.

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ:

ДВУХЛЕТНЕЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Реальная клиническая практика применения антикоагулянтных препаратов в настоящее время является одним из самых актуальных направлений в кардиологии. Обновленные рекомендации 2016 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при первичном назначении антикоагулянтов отдают предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам (ППОАК), а не антагонистам витамина К, но, к сожалению, не дают однозначного ответа на вопрос, одинаков ли клинический эффект разных ППОАК или между ними существует значительная разница. Материал и методы. В данном исследовании мы провели сравнительный анализ безопасности применения ППОАК у пациентов с ФП неклапанной этиологии и постарались выявить возможные предикторы геморрагических событий с целью оценки предсказательной способности шкал риска развития кровотечений. С этой целью в течение 2 лет (24 мес.) нами проводилось наблюдение за 117 пациентами с ФП неклапанной этиологии, получавших антикоагулянтную терапию ППОАК с целью профилактики ТЭО. Результаты. За весь период наблюдения больших кровотечений и тромбоэмболических осложнений зарегистрировано не было, что свидетельствует о хорошем профиле эффективности и безопасности всех ППОАК. При анализе прогностической значимости различных шкал мы выявили наибольший предсказательный эффект шкалы HAS-BLED в группе пациентов, получавших прямой ингибитор тромбина (дабигатран). На фоне лечения ингибиторами Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) аналогичной тенденции выявлено не было. Заключение. В ходе 2-летнего наблюдения за 117 пациентами, получавшими терапию ППОАК, нами было продемонстрировано, что данная группа препаратов у пациентов с ФП неклапанной этиологии эффективна и безопасна при назначении адекватных доз в соответствии с инструкцией: как группа прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), так и группа ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). Шкала HAS-BLED в нашей работе оказалась прогностически более точной при назначении прямого ингибитора тромбина дабигатрана.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты, тромбоэмболические осложнения, риск кровотечений, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

A.V. ZHILENKO, PhD in Medicine, A.A. SOKOLOVA, I.L. TSAREV, D.A. NAPALKOV, MD, Prof.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: A TWO-YEAR COHORT STUDY

Real-life clinical application of anticoagulant drugs is currently one of the most promising trends in cardiology. With relation to initial prescription of anticoagulants, the updated 2016 guidelines on the management of patients with atrial fibrillation (AF) highlight direct oral anticoagulants (DOAC) rather than vitamin K antagonists, but, unfortunately, they are not clear about whether different DOAC have the same clinical effect of there is a significant difference. Material and methods. We conducted a comparative analysis of the safety of DOAC in patients with non-valvular AF and attempted to identify the potential predictors of hemorrhagic events in order to assess the predictive value of bleeding risk scores. For this purpose, we observed 117 patients with non-valvular AF who received DOAC to prevent TEC for 2 years (24 months). Results. Over the entire period of follow-up, no major bleeding or thromboembolic complications were recorded, supporting the good efficacy and safety profile of DOAC. We analysed the prognostic value of various scores and found that HAS-BLED had the highest predictive value in the group of patients treated with the direct thrombin inhibitor (dabigatran). Treatment with factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) did not demonstrate a similar trend. Conclusion. Over the 2-year follow-up of 117 patients treated with DOAC, we were able to show that this group of drugs in patients with non-valvular AF is effective and safe given that adequate doses in accordance with the instructions are administered; this is true for both direct thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban). HAS-BLED was prognostically more accurate when the direct thrombin inhibitor dabigatran was administered.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulation, thromboembolic complications, bleeding risk, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

ВВЕДЕНИЕ

Реальная клиническая практика применения антикоагулянтных препаратов в настоящее время является одним из самых актуальных направлений в кардиологии. Обновленные рекомендации 2016 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1] не дают ответа на вопрос о том, какому из прямых пероральных анти-

коагулянтов (ППОАК) отдавать предпочтение в определенных клинических ситуациях, что заставляет практикующих врачей обращаться к результатам как рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и к немногочисленным данным реальной клинической практики. Кроме того, ретроспективный анализ баз данных страховых компаний, статистическая обработка которых представляет некоторую трудность, и небольшие про-

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество и доля пациентов, получавших прямой ингибитор тромбина – дабигатран (n = 49)	Количество и доля пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и апиксабан (n = 68)	Достоверность, p
Мужчины	20 (40,8%)	21 (31,3%)	н/д
Женщины	29 (59,2%)	47 (68,7%)	н/д
Средний возраст, лет	66 ± 8,1	70 ± 10,0	p = 0,05
ИБС	20 (40,8%)	30 (44,8%)	н/д
АГ	45 (91,8%)	65 (97,0%)	н/д
ИМ	5 (10,2%)	8 (11,9%)	н/д
ТИА/инсульт	8 (16,3%)	13 (19,4%)	н/д
ФВ <40%	3 (10,3%)	2 (6,9%)	н/д
СД	12 (24,5%)	9 (13,4%)	н/д

спективные когортные исследования зачастую более наглядно демонстрируют то, что происходит в реальных условиях, в отличие от РКИ, проводимых по «идеальным» протоколам с «идеальными» группами пациентов [2–5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном исследовании мы провели сравнительный анализ безопасности применения ППОАК у пациентов с ФП неклапанной этиологии и постарались выявить возможные предикторы геморрагических событий с целью оценки предсказательной способности шкал риска развития кровотечений.

За весь период наблюдения больших кровотечений и ТЭО зарегистрировано не было, что свидетельствует о хорошем профиле эффективности и безопасности ППОАК

В течение 2 лет (24 мес.) нами проводилось наблюдение за 117 пациентами с ФП неклапанной этиологии, получавших антикоагулянтную терапию ППОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

В исследование было включено 117 пациентов: 40 мужчин (возраст 43–86 лет) и 77 женщин (возраст 47–90 лет). Пациенты были разделены на группы сравнения в зависимости от механизма действия антикоагулянта: 1-я группа (n = 49) получала прямой ингибитор тромбина дабигатран, 2-я (n = 68) – ингибиторы Ха фактора (ривароксабан или апиксабан). В группе дабигатрана было 20

мужчин (40,8%) и 29 женщин (59,2%), средний возраст составил 66 ± 8,1 года. 3 человека были старше 75 лет. Артериальная гипертензия (АГ) ранее была диагностирована у 45 (91,8%) пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 20 (40,8%) пациентов, сахарным диабетом (СД) страдали 12 человек (24,5%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (либо транзиторная ишемическая атака (ТИА)) в анамнезе было у 8 (16,3%) пациентов, а инфаркт миокарда (ИМ) – у 5 (10,2%) больных. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) (<40%) была диагностирована у 3 пациентов (10,3%).

В группу ингибиторов Ха фактора (ривароксабан или апиксабан) вошли 21 мужчина (31,3%) и 48 женщин (68,7%), средний возраст составил 70 ± 10,0 лет. 8 человек (27,6%) были старше 75 лет. АГ была ранее выявлена у 55 (97%), ИБС – у 30 пациентов (44,8%), СД был диагностирован у 9 человек (13,4%), ОНМК (либо ТИА) в прошлом

Таблица 2. Среднее значение баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED и ATRIA в группах

Показатель	Группа прямого ингибитора тромбина – дабигатрана (n = 49)	Группа ингибиторов Ха фактора – ривароксабана или апиксабана (n = 68)	Достоверность
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,62 ± 1,38	4,12 ± 1,71	p > 0,05
HAS-BLED	1,64 ± 0,85	1,85 ± 1,44	p > 0,05
ATRIA	1,63 ± 1,24	1,89 ± 1,45	p > 0,05

были у 13 (19,4%) пациентов, ИМ – у 8 (11,9%) больных. ХСН со сниженной ФВ (<50%) была диагностирована у 2 пациентов (6,9%).

Достоверных различий как по клиническим характеристикам (табл. 1), так и по количеству баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, ATRIA между данными группами не было (табл. 2). Единственное, что следует отметить, – тот факт, что средний возраст был выше у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора (ривароксабан и апиксабан).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За весь период наблюдения больших кровотечений и ТЭО зарегистрировано не было, что свидетельствует о хорошем профиле эффективности и безопасности ППОАК. Данные о малых кровотечениях представлены на рисунке 1, достоверных различий по числу геморрагических событий в обеих группах получено не было.

В группе дабигатрана было зарегистрировано 8 случаев малых кровотечений (у 16,3% от общего числа пациентов). Из них у 3 пациентов наблюдалась петехиальная сыпь, было 2 эпизода носового кровотечения, 2 – геморроидального кровотечения и 1 – кровоизлияние в склеру.

Рисунок 1. Малые геморрагические события в группах терапии прямым ингибитором тромбина (дабигатран) и ингибиторами Ха фактора (ривароксабан и апиксабан)

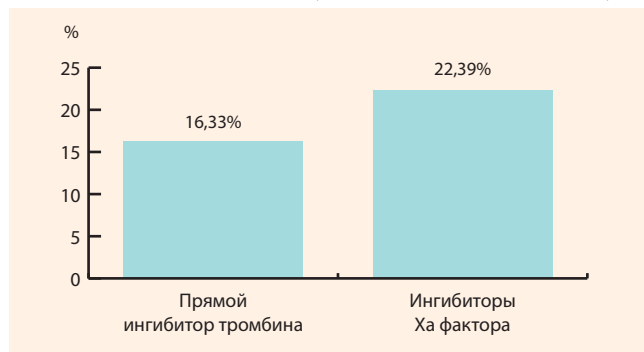
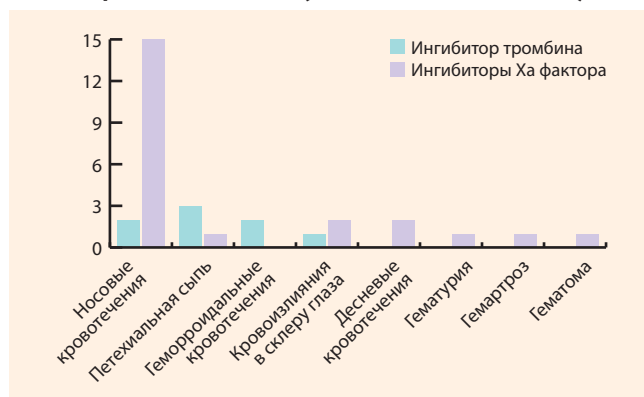


Рисунок 2. Виды кровотечений, зарегистрированных за весь период наблюдения (в абсолютных значениях)



В группе прямых ингибиторов Ха фактора было отмечено 15 случаев кровотечений (у 22,4% от общего числа пациентов; различия с группой дабигатрана недостоверны; $p > 0,05$), при этом носовые кровотечения наблюдались у 7 пациентов, по 2 эпизода десневых кровотечений и кровоизлияний в склеру и по 1 случаю гематурии, гемартроза, петехиальной сыпи и образования гематомы (рис. 2).

При анализе прогностической значимости шкал по группам мы выявили достоверное увеличение частоты кровотечений у пациентов с большим числом баллов по шкале HAS-BLED в группе получавших прямой ингибитор тромбина (дабигатран)

Предсказательная значимость шкал HAS-BLED и ATRIA для геморрагических событий в период терапии различными классами ППОАК

Особый интерес представляет поиск предикторов геморрагических событий у пациентов, принимавших ППОАК. Однако при проведении факторного анализа у пациентов с малыми кровотечениями и у пациентов без геморрагических осложнений достоверных различий в клинических характеристиках выявлено не было. Нами

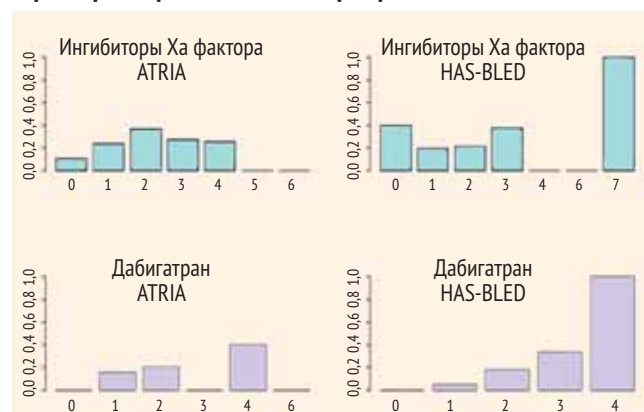
была проведена попытка оценки предсказательной значимости шкал HAS-BLED и ATRIA, однако достоверной зависимости частоты развития кровотечений среди всех пациентов от количества баллов по шкалам HAS-BLED и ATRIA выявлено не было (табл. 3). Таким образом, на основании клинических характеристик сложно предсказать, у кого из пациентов, получающих ППОАК, произойдет даже малое кровотечение.

Таблица 3. Шкалы HAS-BLED и ATRIA как предикторы геморрагических осложнений у пациентов, получающих ППОАК

Показатель	Пациенты без кровотечений, баллы в среднем	Пациенты с кровотечениями, баллы в среднем	Достоверность
HAS-BLED	1,7 ± 1,14	2,1 ± 1,53	$p > 0,05$
ATRIA	1,7 ± 1,41	1,9 ± 1,16	$p > 0,05$

При анализе прогностической значимости шкал по группам мы выявили достоверное увеличение частоты кровотечений у пациентов с большим числом баллов по шкале HAS-BLED в группе получавших прямой ингибитор тромбина (дабигатран). На фоне лечения ингибиторами Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) аналогичной тенденции выявлено не было. Шкала ATRIA для препаратов обоих классов предсказательной ценностью для малых кровотечений не обладала (рис. 3). Таким образом, можно сделать осторожный вывод о том, что, возможно, разработанная и валидизированная на антагонистах витамина К шкала HAS-BLED обладает хорошей предсказательной ценностью для пациентов, получающих терапию дабигатраном, но она малоинформативна при использовании ингибиторов Ха фактора.

Рисунок 3. Прогностическая ценность различных шкал оценки риска развития кровотечений для ингибиторов Ха фактора и прямого ингибитора тромбина



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные реальной клинической практики зачастую оказываются спорными и неоднозначными, хотя для получения результатов используется информация о десятках тысяч пациентов. Однако при этом ретроспективные исследования имеют главный недостаток – отсутствие продолжительного проспективного наблюдения за больными, в ходе которого можно фиксировать, как в нашей работе, различные нюансы, связанные с оценкой эффективности и безопасности. В ходе 2-летнего наблюдения за 117 пациентами, получавшими терапию ППОАК, нами было продемонстрировано, что данная группа препаратов у пациентов с ФП неклапанной этиологии эффективна и безопасна при назначении адекватных доз в соответствии с инструкцией: как группа прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), так и группа ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). Шкала HAS-BLED в нашей работе оказалась прогностически более точной при назначении прямого ингибитора тромбина дабигатрана, что может быть полезным дополнительным инструментом для предварительной оценки безопасности терапии и назначения сниженных доз препарата у пациентов с высоким риском геморрагических событий (3 и более баллов по шкале HAS-BLED).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Gøst-Rasmussen A, Lip GYH and Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepid Drug Saf*, 2016. doi: 10.1002/pds.4034.
3. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, Hamilton M. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*, 2016, 19: 116(5).
4. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016 Sep 14.
5. Graham DJ, Reichman ME, Werneck M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K, Chhillarige Y, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*, 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3436
remedium@remedium.ru

М.П. САВЕНКОВ¹, д.м.н., профессор, С.Н. ИВАНОВ², к.м.н., доцент, М.П. МИХАЙЛУСОВА¹, к.м.н., доцент, М.В. БОРЩЕВСКАЯ¹, к.м.н., доцент, И.Н. ОКУНЕВА¹, к.м.н., доцент, Л.А. СОЛОМОНОВА¹, к.м.н., доцент, А.М. САВЕНКОВА¹, к.м.н., доцент

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы

ФИКСИРОВАННАЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов все активнее используются на практике для лечения артериальной гипертензии и в целом положительно оцениваются как врачами, так и пациентами. Накопленный опыт раздельного применения лекарственных средств позволил определить варианты их рационального сочетания и сформулировать следующие основные критерии совместного применения: наличие разных и взаимодополняющих механизмов действия; доказанность большей эффективности комбинации с подтверждением хорошей переносимости и наличием меньшего количества побочных эффектов. В настоящее время продолжается процесс создания новых фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и уточняется стратегия их применения с учетом степени тяжести заболевания и сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистый риск, фиксированная комбинация препаратов, приверженность к лечению, Эквамер.

M.P. SAVENKOV¹, MD, Prof., S.N. IVANOV², PhD in medicine, associate professor, M.P. MIKHAILUSOVA¹, PhD in medicine, associate professor, M.V. BORSCHESKAYA¹, PhD in medicine, associate professor, I.N. OKUNEVA¹, PhD in medicine, associate professor, L.A. SOLOMONOVA¹, PhD in medicine, associate professor, A.M. SAVENKOVA¹, PhD in medicine, associate professor

¹ Pirogov Russian National Research Medical University

² Hospital for war veterans No.2 of the Moscow Healthcare Department

FIXED ETIOPATHOGENETIC COMBINATION OF DRUGS TO TREAT ARTERIAL HYPERTENSION

Fixed combinations of antihypertensive drugs are more actively used in practice for therapy of arterial hypertension and on the whole are positively assessed by doctors and by patients. The accumulated experience of separate application of drugs allowed defining variants of their rational combination and to formulate the following major criteria of joint application: presence of different and mutually reinforcing mechanisms of actions; validity of the greater effectiveness of combination with proof of good tolerability and presence of the fewer side effects. Currently the process of development of new fixed combinations of antihypertensive drugs is going on and the strategy of their application is made more precise taking into account the degree of the disease severity and the cardiovascular risk.

Keywords: arterial hypertension, hypercholesterolemia, cardiovascular risk, fixed combination of drugs, treatment compliance, Ekvamer.

На практике наиболее активно применяются разработанные двойные или тройные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов с тиазидными диуретиками или блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином. Приведенные комбинации воздействуют на патогенетические механизмы АГ и имеют ограниченное влияние на этиологические факторы заболевания. При всем многообразии последних, особенно с возрастом, доминирует повышение сосудистого сопротивления, связанное с нарастающей ригидностью и ремоделированием сосудов атеросклеротического генеза. Наличие тесного взаимодействия АГ и атеросклероза, блестяще описанное еще в классических трудах А.Л. Мясникова, позволяет рассматривать атеросклероз в качестве одного из основных этиологических факторов АГ [1, 2]. Последнее нашло свое отражение в современных рекомендациях высокой степени доказательности, свидетельствующих о необходимости применения активной гиполипидемической терапии больных АГ, особенно имеющих высокий сердечно-сосудистый

риск [3]. На практике эти рекомендации реализуются далеко не всегда и нередко неадекватно.

Приведенные аргументы легли в основу разработки фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер» препарата Эквамер® – новой фиксированной тройной комбинации, включающей иАПФ лизиноприл, БКК амлодипин и гиполипидемический препарат розувастатин. Все препараты являются лидерами в своих лекарственных группах и обладают фармакокинетическими и фармакодинамическими преимуществами, обеспечивающими адекватное лекарственное взаимодействие, эффективность и безопасность фиксированной комбинации [4–8]. Эквамер® позиционируется в качестве комбинированного средства для лечения больных с артериальной гипертензией, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск и гиперлипидемию. Включение в лекарственную комбинацию розувастатина – препарата с высокой гиполипидемической активностью – расширяет возможности этиологического воздействия на АГ и снижения сердечно-сосудистого риска. Для практики предложены 4 варианта дозирова-

Таблица 1. Распределение клиничко-лабораторных показателей обследованных больных

Показатели		Группа заместительной терапии (n = 26)	Группа подбора терапии (n = 12)
Мужчины, n (%)		11 (57,7)	5 (41,7)
Возраст		65,1 ± 6,9	61 ± 5,3
Сердечно-сосудистый риск (кол-во больных) n (%)	высокий	16 (61,5)	7 (58,3)
	очень высокий	10 (38,5)	5 (41,7)
Исходные показатели	АД (мм рт. ст.)	систолическое	138 ± 10,7
		диастолическое	87 ± 7,9
			174 ± 12,3*
			104 ± 9,9*
Холестерин крови (ммоль/л)		4,41 ± 0,32	7,12 ± 0,64*
ЛПНП (ммоль/л)		2,95 ± 0,23	4,35 ± 0,35*

*Статистически достоверное (p<0,05) различие.

ния с изменением дозы лизиноприла 10–20 мг, амлодипина 5–10 мг и розувастатина 10–20 мг. Предлагается два варианта начала лечения: первый – применение препарата Эквамер после подбора доз препаратов при их раздельном приеме (замещение подобранного эффекта) и второй – «титрование» данной фиксированной комбинации по достигнутому антигипертензивному и гиполипидемическому эффекту (подбор эффекта).

Целью проведенного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина (Эквамер®) у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском и гиперхолестеринемией в зависимости от способа начала лечения: замещения подобранного лечения или подбора лечения на основе титрования эффектов.

В исследование было включено 38 больных со стажем АГ более 5–8 лет с высокой и очень высокой степенью сердечно-сосудистого риска без выраженной сопутствующей патологией и тяжелых осложнений заболевания. Группу «заместительной терапии» составили 28 больных, у которых артериальное давление и уровень холестерина крови контролировались комбинированным раздельным приемом иАПФ (лизиноприл 10 мг, или эналаприл 10–20 мг, или периндоприл 4–8 мг), БКК (амлодипин 2,5–5 мг) и статина (розувастатин или аторвастатин по 10–20 мг). Группу «подбора терапии» составили 12 больных с уровнем АД ≥ 160/100 мм рт. ст., с величинами общего холестерина и холестерина ЛПНП ≥ 6 и 4 ммоль/л соответственно. Больные регулярно не принимали антигипертензивные и гиполипидемические средства.

В таблице 1 представлено распределение клиничко-лабораторных показателей обследованных больных.

По половому составу, возрасту и степени сердечно-сосудистого риска группы были сопоставимыми. Основные различия касались интенсивности предшествовавшего лечения, исходных уровней АД и содержания холестерина в крови. В группе «подбора терапии» эти показатели

значительно превышали таковые в группе заместительной терапии (табл. 1).

Эффективность и безопасность лечения препаратом Эквамер оценивалась по динамике артериального давления, общего холестерина крови, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, индикаторных печеночных ферментов, а также переносимости лечения и развитию побочных эффектов.

Контроль АД осуществлялся медицинским персоналом при офисных визитах пациентов, а также с помощью самоконтроля с использованием валидизированных автоматических тонометров после соответствующего обучения и подготовки больных, в том числе в школе по АГ при региональных поликлиниках. Антигипертензивный эффект определялся по динамике систолического и диастолического АД покоя. Исследовавшиеся показатели оценивались исходно, а также через 1, 3 и 6 (группа заместительной терапии) месяцев лечения. В качестве стартовой применялась комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина соответственно в дозировках 10 мг, 5 мг и 10 мг. В зависимости от динамики АД и холестерина через один месяц увеличивались дозы лизиноприла до 20 мг, и/или амлодипина до 10 мг, и/или розувастатина до 20 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 2 и на рисунке 1 приведена динамика оцениваемых показателей при применении препарата Эквамер в качестве заместительной терапии.

Незначительное изменение исходных показателей АД и липидов крови свидетельствовало об успешности ранее проведенного подбора лечения больных с помощью раздельного применения иАПФ, амлодипина и розувастатина. В результате перевода больных на однократный прием 1 капсулы препарата Эквамер (лизиноприл 10 мг – амлодипин 5 мг – розувастатин 10 мг) антигипертензивный и гиполипидемический эффекты практически не изменились через 1 месяц лечения и в целом сохранились через 6 месяцев терапии (табл. 2, рис. 1).

Наличие мощного антигипертензивного и гиполипидемического влияния наглядно проявилось при применении препарата Эквамер у нелеченых больных. Уже через 1 месяц применения препарата систолическое АД практически нормализовалось и снизилось более чем на 40 мм рт. ст., а содержание холестерина, в т. ч. ЛПНП, уменьшилось на 25 и 40%. Выявленная тенденция продолжилась к 3-му месяцу лечения (табл. 3, рис. 2).

При применении стартовых дозировок фиксированной комбинации лизиноприл 10 мг, амлодипин 5 мг и розувастатин 10 мг целевые уровни АД (снижение на 25–30% от исходного или < 140/90 мм рт. ст.) и холестерина ЛПНП < 3 ммоль/л были достигнуты в 71,4 и 67,8% случаев соответственно. Для повышения соответствующего терапевтического воздействия у 3 больных была увеличена фиксированная доза лизиноприла до 20 мг, у 1 больного – амлодипина до 10 мг и 3 больных – розувастатина до 20 мг. Увеличение дозировок не повлияло на переносимость лечения, которая у всех больных в целом была хорошей.

Рисунок 1. Динамика (% от исходного уровня) систолического АД и холестерина ЛПНП в группе заместительной терапии

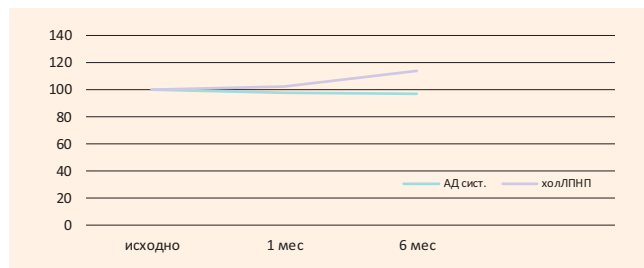


Таблица 2. Динамика АД и липидов крови при применении препарата Эквамер с целью замещения лечения с раздельным применением монопрепаратов

Показатели		Исходно	Длительность лечения	
			1 месяц	6 месяцев
АД (мм рт. ст.)	сист.	138 ± 10,7	136 ± 11,1	132 ± 9,7
	диаст.	87 ± 7,9	85 ± 8,2	84 ± 7,3
ЧСС (в мин)		72 ± 8,4	74 ± 7,5	74 ± 7,8
Холестерин крови (ммоль/л)	общий	4,41 ± 0,32	4,43 ± 0,31	4,98 ± 0,37
	ЛПНП	2,95 ± 0,23	3,01 ± 0,28	3,37 ± 0,34
	ЛПВП	1,02 ± 0,12	1,05 ± 0,14	1,11 ± 0,12
Триглицериды (ммоль/л)		2,09 ± 0,19	2,05 ± 0,21	1,98 ± 0,18

*Статистически достоверное ($p < 0,05$) относительно исходного уровня.

За исключением возникновения отеков нижних конечностей (у 3 больных с избыточной массой тела и малоподвижным образом жизни) других проявлений побочных эффектов отмечено не было. Отечность ног значительно сократилась в результате расширения двигательной активности пациентов. Случаев отказа от приема фиксированной комбинации Эквамер не было. Все больные отметили увеличение приверженности к лечению в результате преимуществ приема комбинированного препарата по сравнению с приемом нескольких лекарств при их раздельном приеме, в том числе экономического плана.

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами ранее проведенного исследования З.М. Галеева и А.С. Галявича [6], а также большого клинического исследования ТРИУМВИРАТ, в рамках которого было проведено комбинированное лечение в течение трех месяцев 1 165 больных АГ с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина (препарат Экватор®) с розувастатином (препарат Мертенит®) в дозах, соответствовавших таковым в комбинированном препарате Эквамер. В результате лечения было достигнуто целевое снижение АД у 80% больных. Снижение систолического и диастолического АД составило 35 и 17%

соответственно. Применение розувастатина в дозах 10–20 мг/сут привело к снижению уровня общего холестерина на 34%, ХС ЛПНП на 50% и триглицеридов на 23%. Лечение хорошо переносилось больными, не вызвало метаболических изменений и характеризовалось высокой приверженностью со стороны больных [7, 8].

Результаты нашего исследования позволяют дать положительную оценку эффективности и безопасности препарата Эквамер в качестве новой, полностью фиксированной трехкомпонентной комбинации лекарственных лидеров: лизиноприла, амлодипина и розувастатина.

Антигипертензивный эффект препарата Эквамер обеспечивается входящим в его состав ингибитором АПФ лизиноприлом и пролонгированным блокатором кальциевых каналов нифедипиновой группы амлодипином. Так же как и у розувастатина, у этих препаратов имеется обширная доказательная база антигипертензивной активности, положительного влияния на прогноз и риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличия органопротективных свойств (табл. 4).

Антигипертензивный эффект лизиноприла обусловлен комплексным механизмом, включающим опосредованные через снижение образования ангиотензина II, норадреналина и альдостерона, расширение периферических

Рисунок 2. Динамика (%) АД сист. хол. ЛПНП при применении Эквамера в группе подбора терапии

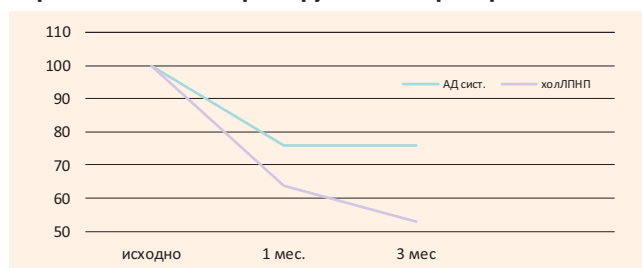


Таблица 3. Динамика АД, холестерина и ферментов крови при применении препарата Эквамер в группе подбора терапии

Показатели		Исходно	Длительность лечения	
			1 месяц	3 месяца
АД (мм рт. ст.)	сист.	174 ± 12,3	132 ± 14,1*	134 ± 12,9*
	диаст.	104 ± 9,9	98 ± 8,7	89 ± 8,8
ЧСС (в мин)		63 ± 5,4	68 ± 6,1	70 ± 7,4
Холестерин (ммоль/л)	общий	7,12 ± 0,64	5,38 ± 0,61*	4,77 ± 0,53*
	ЛПНП	4,35 ± 0,35	2,78 ± 0,33*	2,31 ± 0,30*
	ЛПВП	0,95 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,90 ± 0,01
АлАТ (МЕ/л)		25,1 ± 2,9	26,6 ± 2,4	27,5 ± 2,5
АсАТ (МЕ/л)		26,7 ± 2,4	28,5 ± 2,7	30,5 ± 2,5

*Статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение показателя относительно исходного уровня.

венозных и артериальных сосудов, увеличение натрий-уреза и уменьшение симпатической активности. В отличие от других иАПФ лизиноприл является активным лекарственным средством и не требует первичной метаболической активации в печени, не содержит сульфгидрильные группы, являющиеся причиной ряда побочных эффектов (нейтропения и протеинурия). Клинические особенности действия, меньший риск конкурентного метаболизма обеспечивают преимущество лизиноприла при его комбинированном применении с другими препаратами, и в частности с амлодипином и розувастатином [4].

Амлодипин является артериальным вазодилатором, усиливает сосудистое воздействие лизиноприла за счет блокады кальциевых механизмов вазоконстрикции и атерогенеза, обеспечивая дополнительные антиангинальные, антиспастические и антисклеротические свойства [5].

Комбинация лизиноприла с амлодипином обладает фармакокинетическим профилем, обеспечивающим более чем 24-часовую продолжительность действия. За счет гидрофильности лизиноприла препараты в меньшей степени накапливаются в жировой ткани и не снижают своего действия у тучных больных. Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять лизиноприл и амлодипин у больных АГ с сопутствующим метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ИБС и сердечной недостаточностью. По данным многоцентровых исследований, оба препарата относятся к средствам, улучшающим прогноз сердечно-

сосудистых заболеваний [16–18]. Комбинация лизиноприла с амлодипином обладает способностью предупреждать и снимать ангиоспастические реакции за счет двойной блокады поступления ионизированного кальция в гладкомышечные волокна сосудов, через длительно действующие вольтаж-зависимые каналы L-типа (амлодипин) и через короткодействующие рецептор-зависимые каналы T-типа (лизиноприл). Именно с этим свойством могут быть связаны выявленные нами ранее метеопротективные свойства и утренний антигипертензивный эффект [9–15].

Хорошо зарекомендовавшая себя на практике фиксированная антигипертензивная комбинация лизиноприла с амлодипином (Экватор®), дополненная активным гиполипидемическим средством розувастатин, открывает новые возможности в лечении артериальной гипертонии на более высоком этиопатогенетическом уровне и стимулирует врача и пациента как можно раньше начинать эффективно воздействовать на такие атерогенные причины и механизмы повышения АД и сердечно-сосудистого риска, как ригидность сосудистой стенки, атеросклеротическое сужение периферических сосудов, нефроангиосклероз, атеросклероз брахиоцефальных, мезентериальных и других сосудов жизненно важных органов. С помощью статиносодержащей фиксированной антигипертензивной комбинации, в частности первого представителя из этой группы препарата Экватор®, могут увеличиться возможности ускорения выведения из сосудистой стенки медленно обменивающейся фракции холестерина.

ЭКВАМЕР®

амлодипин | лизиноприл | розувастатин

**1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Экватор® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией^{1,2}



ГЕДЕОН РИХТЕР



На правах рекламы

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Суточный контроль артериального давления и холестерина^{2,4}
- Благоприятный профиль безопасности⁴
- Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Экватор®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология, 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. РМЖ, 2015; 27: 1581–83.

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal, 2013; 34: 2194.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8. Тел.: +7 (495) 987 15 55, факс: +7 (495) 987 15 56. www.g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.

Последнее крайне важно для больных с высоким сердечно-сосудистым риском, имеющих ограниченный для этих целей жизненный временной ресурс. Современные исследования с визуализацией морфологических изменений сосудистой стенки с помощью внутрисосудистого ультразвукового сканирования, в частности розувастатина, в испытаниях METEOR, ORION и ASTEROID и др. подтверждают реальные возможности регресса атеросклероза [18]. Важное значение при лечении больных с атеросклеротическими заболеваниями имеет вопрос о целевом уровне снижения холестерина как фактора, обеспечивающего регресс бляшки и ее стабильность, а также многочисленные плейотропные, в том числе противовоспалительные, эффекты. Интенсивность снижения холестерина крови определяется имеющимся у больного сердечно-сосудистым риском: от $\leq 1,8$ ммоль/л при очень высоком до $\leq 2,5$ ммоль при высоком риске. В разработанных вариантах фиксированных доз препарата Эквамер заложена возможность выбора дозы розувастатина – 10 или 20 мг. Будут ли они достаточными для очень тяжелой категории больных, покажет практика. Однако в любом случае при недостаточности гиполипидемического воздействия возможно дополнительное применение нестатиновых препаратов, в частности эзетимиба. Несомненно, важным условием совместного применения розувастатина с лизиноприлом и амлодипином является отсутствие отрицательного взаимодействия компонентов. На сегодняшний день данных по этому поводу не имеется [19].

Проведенное исследование показало, что на практике могут применяться оба варианта начала лечения комбинацией Эквамер как с помощью подбора доз компонентов при предварительном раздельном применении препаратов, так и в виде первоначального применения фиксированной комбинации, с подбором дозировок в зависимости от достигаемого антигипертензивного и гиполипидемического эффекта. Выбор тактики лечения остается за врачом.

Таблица 4. Доказательная база эффективности препаратов лизиноприл, амлодипин, розувастатин [16–18]

Препараты	Многоцентровые клинические исследования
Лизиноприл	ALLHAT, BRILLIANT, ELVERA, EUCLID, GISSI-3, HYVET, PREVAL, SAMPLE, TROPHY
Амлодипин	ALLHAT, ASCOT-BPLA, CAMELOT, CAPARES, PREVENT, TOMHS, VALUE
Розувастатин	ANDROMEDA, APOLO, ASTEROID, AURORA, APOLO, CENTARIUS, CORALL, COMETS, COSMOS, DISCOVERY, EXPLORER, JUPITER, LUNAR, METEOR, MERCURY, ORION, PULSAR, RADAR, SATURN, URANUS

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание тройной фиксированной лекарственной комбинации Эквамер®, объединившей одни из наиболее эффективных кардиоваскулярных препаратов: лизиноприл, амлодипин и розувастин, раскрывает новые возможности лечения АГ и атеросклеротических заболеваний на более высоком этиопатогенетическом уровне и сопровождается увеличением приверженности больных к лечению. Включение в комбинацию розувастатина является важным побудительным моментом расширения применения и достижения целевых уровней воздействий гиполипидемической терапии, необходимым для снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза больных. Фармакокинетические и фармакодинамические преимущества препаратов, входящих в состав препарата Эквамер, и подбор адекватных фиксированных дозировок обеспечивают высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость лечения. Имеющийся риск развития побочных эффектов не превышает таковой при раздельном применении препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

- Мясников А.Л. Атеросклероз (Происхождение, клинические формы, лечение). М.: Медгиз, 1960.
- Мясников А.Л. Гипертензивная болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014, 1(105): 7-94.
- Тхостова Э.Б. Лизиноприл: обзор клинических исследований. *Качественная клиническая практика*, 2001, 2: 1019-1022.
- Фельдшерова Н.А., Семерин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Качественная клиническая практика*, 2002, 2: 27-33.
- Галеева З.М., Галевич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*, 2014, 86(9): 71-76.
- Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*, 2015, 55(9): 10-15.
- Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *РМЖ*, 2015, 27: 1580-1583.
- Фаршанг Ч. Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. Гипертензия и нефрология. *Журнал венгерского Общества Гипертензии и Нефрологии*, 2005, 21М4, 8(2): 72-78.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Перепеч Н.Б., Цома В.В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*, 2011, 3: 21-24.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Соломонова Л.А., Михайлузова М.П., Постникова З.В. Сосудистые спастические реакции: лучше предотвратить, чем лечить. *РМЖ*, 2012, 34: 1658-1660.
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и соавт. Сезонная коррекция антигипертензивной терапии. *Consilium Medicum*, 2008, 10(5): 17-20.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Соломонова Л.А., Савенкова А.М. «Утро начинается с рассвета...» и повышения артериального давления. *РМЖ*, 2006, 10: 734-737.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Иванова С.В., Соломонова Л.Н. Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. *РМЖ*, 2010, 3: 106-109.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Палкин М.Н., Борщевская М.В., Савенкова А.М. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертензии: претензии на лидерство. *Consilium Med.*, 2011, 13(1): 76-79.
- AstraZeneca Clinical Trials Website //astrazenecagrouptrials.pharmacm.com
- What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. Experta Medica for AstraZeneca (www.Incirculation.net), 2006.
- Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Байдеников К.К. Международные клинические исследования в кардиологии. Фонд Кардиопрогресс. М. 2015.
- Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 134: e468-e495.

Санкт-Петербург,
«Park Inn by Radisson Прибалтийская»

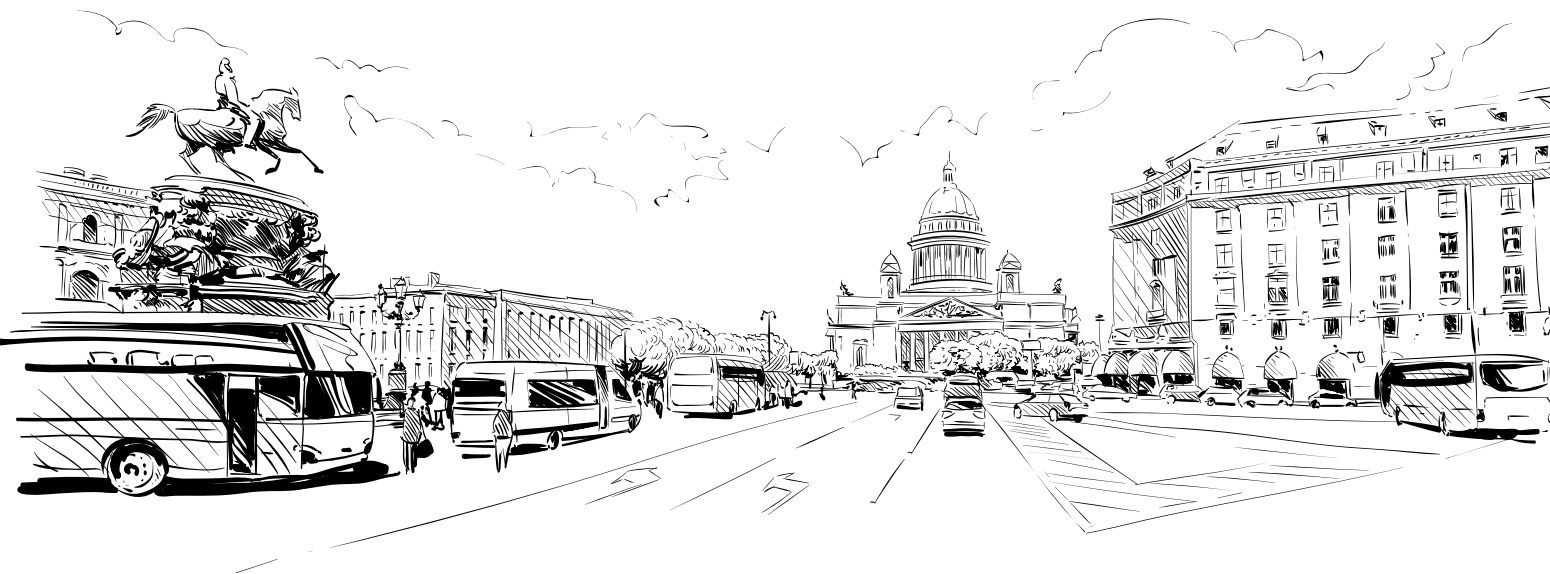
23-25 ИЮНЯ 2017

III ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА

- Рак молочной железы;
- Колоректальный рак;
- Онкогинекология;
- Опухоли костей и мягких тканей;
- Детская онкология;
- Торакальная онкология;
- Лечение меланомы;
- Современные подходы к лекарственному лечению злокачественных опухолей;
- Скрининг и профилактика онкологических заболеваний.



Организаторы

Рекомендовано ESO

При участии
международной
организации

WWW.FORUM-ONCO.RU

Контакты: Ульяна Шапошникова, e-mail: onooforum2017@ctogroup.ru, телефон: +7 (495) 646-01-55 доб. 143

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НПВП ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Современные стандарты лечения предпочитают один из самых популярных неселективных НПВП – диклофенак, который по соотношению «эффективность/безопасность» по праву называют «золотым стандартом» анальгетической терапии. В последние годы при лечении болей в суставах широкое применение получил Вольтарен Эмульгель 1% и 2%. В настоящее время имеется убедительная доказательная база, свидетельствующая о его анальгетическом и противовоспалительном действии как при травматических повреждениях связок и мышц, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, так и при хронических воспалительных процессах в суставах у пациентов всех возрастов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак, Вольтарен Эмульгель, остеоартроз, болевой синдром.

O.A. SHAVLOVSKAYA, MD, Sechenov First Moscow State Medical University
EFFICACY OF LOCAL NSAIDS THERAPY WITH OSTEOARTHRITIS DIFFERENT LOCALIZATION

Modern standards of treatment prefer one of the most popular non-selective NSAIDs – diclofenac, which is the ratio efficiency/safety is rightly called the «gold standard» analgesic therapy. In recent years in the treatment of joint pain widely used Voltaren Emulgel 1% and 2%. Currently, there is a convincing evidence base testifying to its analgesic and anti-inflammatory action, as in traumatic injuries of the ligaments and muscles, accompanied by severe pain syndrome, and chronic inflammatory processes in the joints, patients of all ages.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac, voltaren emulgel, osteoarthritis, pain syndrome.

Заболевания периферических суставов и позвоночника являются самой распространенной патологией среди других хронических патологических состояний и одной из главных причин нетрудоспособности, вызывающей ухудшение качества жизни и значительные финансовые затраты, особенно у пожилых людей [1]. Остеоартроз (ОА) – самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [2]. Распространенность ОА в популяции колеблется от 5 до 18%, более 40% лиц пожилого возраста страдают ОА [3]. В России зарегистрировано 3 млн 700 тыс. больных ОА, общая заболеваемость ОА составляет 8 863 пациента на 100 тыс. населения (по данным Департамента здравоохранения г. Москвы) [4]. К 2020 г. заболеваемость ОА может достичь 57% (данные ВОЗ) [5].

ОА – заболевание, возникающее при взаимодействии различных механических и биологических факторов, нарушающих существующее в норме равновесие между процессами дегградации и синтеза всех компонентов матрикса суставного хряща. При этом в патологический процесс вовлекается не только хрящ, но и субхондральная кость, синовиальная мембрана, капсула, связки и периартикулярные мышцы, т. е. все ткани сустава. Для данного заболевания характерно медленное, прогрессирующее течение с постепенным развитием нарушений функций суставов, приводящих к ограничению двигательной активности больного. ОА обычно развивается в пожилом возрасте, у людей старше 65 лет. Чаще всего при ОА поражаются тазобедренные и коленные суставы, поясничный и шейный отделы позвоночника, а также суставы кистей и стоп [1].

Более 85% пациентов испытывают персистирующую неспецифическую боль в спине. В МКБ-10 дегенеративные заболевания позвоночника включены в класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M00-M99), при этом выделены «Артропатии» (M00-M25), «Системные поражения соединительной ткани» (M30-M36), «Дорсопатии» (M40-M54), «Болезни мягких тканей» (M60-M79), «Остеопатии и хондропатии» (M80-M94), «Другие нарушения мышечной системы и соединительной ткани» (M95-M99). Под термином «дорсопатия» чаще всего подразумеваются болевые синдромы в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии и связанные с дегенеративными заболеваниями позвоночника. Термин «неспецифическая боль в спине» в МКБ-10 соответствует диагнозу раздела «Дорсалгии»: спондилогенная цервикалгия, спондилогенная торакалгия, спондилогенная люмбагия (неспецифическая боль в нижней части спины, БНЧС). Дорсопатии могут протекать остро (до 3 недель), подостро (3–12 недель) и хронически (более 12 недель или 25 эпизодов в год). Пациенты, у которых развивается хронический болевой синдром в нижней части спины (боль и ограничение подвижности в течение более чем 3 мес.), наблюдаются в более чем 80% случаев [6, 7]. Распространенность вертеброгенных (спондилогенных) болевых синдромов в США и странах Европы варьирует от 14 до 42%. В 80% случаев острые боли регрессируют самостоятельно или в результате лечения в течение 6 недель, однако в 20% случаев они принимают хроническое течение [8]. Длительное время считалось, что БНЧС характерна исключительно для людей среднего и пожилого возраста,

однако результаты последних исследований свидетельствуют о том, что подобного рода боль может возникать и в более ранние периоды жизни – в молодом и даже в подростковом возрасте – и составляет от 16 до 30% [9]. По-прежнему БНЧС остается одним из самых распространенных хронических болевых синдромов.

Остеохондроз как естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника ни в коем случае не синоним боли в спине. Несмотря на это замечание, остеохондроз – один из самых распространенных диагнозов у больных с болями в спине [10]. Только у 1 из 10 пациентов с рентгенологическими признаками дегенеративного поражения позвоночника сопровождаются клиническими проявлениями заболевания. В клинической практике жалобы на боли в суставах и околосуставных структурах по частоте обращения занимают второе место после обращений по поводу артериальной гипертензии. Поражение околосуставных мягких тканей составляет 25% первичных обращений к ревматологу. В структуре хронических заболеваний, регистрируемых среди жителей России, болезни костно-мышечной системы составляют 14–16%, при этом их количество имеет тенденцию к росту. Боли в крупных суставах, несущих большую двигательную и весовую нагрузку, нередко сопровождаются поражением околосуставных мягких тканей, встречаются более чем у 30% населения земного шара и классифицируются как «ревматические болезни» [11].

Основным клиническим симптомом ОА является боль как следствие хронификации патологического процесса. Лечение пациентов с ОА в первую очередь направлено на уменьшение боли и воспаления, снижение частоты обострений и поражения новых суставов, уменьшение функциональных нарушений, замедление прогрессирования, предотвращение инвалидности и улучшение качества жизни. Учитывая сложные патогенетические механизмы развития ОА, используется комплексный подход к лечению, в котором симптоматическая терапия, направленная на купирование боли и воспаления, является достаточно важным звеном. Значительно чаще при ОА используются аппликации средств, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К ним относятся мази, гели, спреи, эмульсии и пластыри. Наиболее часто применяются гели, т.к. их гидрофильная основа обеспечивает более быстрое всасывание активных компонентов препарата в ткани. Аппликационная терапия (местное лечение) – простой и безболезненный способ лечения больных с ОА, дополняющая препараты, назначаемые системно. Преимуществами аппликационной терапии являются: 1) непосредственное воздействие на основной очаг поражения – орган-мишень, а именно сустав; 2) достижение оптимальной терапевтической концентрации препарата в пораженном органе, что снижает потребность в системно назначаемых фармакологических средствах, при этом уменьшается токсическое воздействие лекарственных препаратов.

Современные стандарты лечения предпочитают один из самых популярных неселективных НПВП – диклофенак, который по соотношению «эффективность/безопас-

ность» по праву называют «золотым стандартом» анальгетической терапии. До настоящего времени во всем мире он остается одним из наиболее востребованных препаратов этой группы [12]. Диклофенак, как и все остальные подобные препараты, – слабая кислота, и при физиологических значениях pH ионизируется более чем на 99%. Основным механизмом его действия, как и других НПВП, при системном и локальном применении является уменьшение выработки простагландинов за счет подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ). Однако возможность развития гастропатий (язвы и эрозии ЖКТ), повышение риска кардиоваскулярных катастроф, развитие гепатотоксических реакций на фоне перорального приема НПВП диктует поиск нового, более безопасного подхода в применении противовоспалительной терапии НПВП [13]. В последние годы при лечении болей в суставах широкое применение получил Вольтарен Эмульгель (*Voltaren Emulgel*) 1% и 2%, международное и химическое название *diclofenac* 2-(2, 6-дихлорфенил)-аминофенилуксусной кислоты.

Преимуществом формы препарата Вольтарен Эмульгель 2%-ный является пролонгированное действие однократной дозы до 12 ч [14]. Вольтарен Эмульгель 2%-ный назначается преимущественно больным с хронической болью в суставах, а благодаря более высокой концентрации диклофенака и формуле, усиливающей проникновение, действует дольше, чем Вольтарен Эмульгель 1%-ный [15]. Содержание диклофенака в плазме крови после нанесения топической формы в 100 раз ниже, чем при пероральном приеме [16]. Вольтарен Эмульгель создает терапевтическую концентрацию в синовиальной оболочке коленного сустава [17, 18], в 16 раз превышающую его концентрацию в плазме крови. Для того чтобы лекарственное средство местного применения оказалось эффективным, необходимо, чтобы активное вещество легко проникало через все слои кожи и затем, благодаря абсорбции, доставлялось в местный кровоток, к воспаленным участкам ткани. Степень абсорбции зависит от времени и площади контакта, соотношения гидро- и липофильности транспортируемого вещества, от формы лекарственного препарата (эмульсия, крем, мазь, гель, спрей). Более новые лекарственные формы препарата обладают большим потенциалом проникновения в ткани-мишени. Вольтарен Эмульгель содержит жировые мицеллы и водно-спиртовой компонент, что обеспечивает его более глубокое проникновение в ткани [19], лучшую транспортировку к очагу боли и воспаления.

Проведены многочисленные исследования по оценке клинической эффективности локального применения НПВП (Вольтарен Эмульгель 1% и 2%) в терапии острого (травмы) и хронического (ОА) болевого синдрома различной локализации. В большинстве клинических исследований принята единая стандартная система оценки динамики показателей состояния больного с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включающая в себя высокоспециализированные оценочные тесты и шкалы: выраженность болевого синдрома в покое и при движении по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), эффектив-

ность лечения оценивали по шкале WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index*) (выраженность боли, скованность, функциональная недостаточность), суммарный индекс Лекена (индекс тяжести для ОА), терапевтический эффект по мнению пациента и врача.

W. Diebschlag (1986) [20] проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности препарата Вольтарен Эмульгель у больных с травмами лодыжки (исключая разрывы связок и переломы). В исследование вошли 20 пациентов в возрасте 18–45 лет, 10 из них получали местную терапию Вольтареном Эмульгелем 1%-ным по схеме – 3 раза в день через каждые 8 ч; 10 – плацебо, курсом 15 дней. В течение первых 8 ч после однократного нанесения Вольтарена Эмульгеля боль уменьшилась в среднем на 24%, к 4-му дню лечения выраженность боли уменьшилась (2–4 балла) в сравнении с таковым уровнем в начале лечения (8–10 баллов). Уменьшение отека поврежденной конечности в течение первых 8 дней терапии Вольтареном Эмульгелем составило 4,18%, к 15-му дню – 4,73% (в сравнении с плацебо – 1,8%). Таким образом, Вольтарен Эмульгель обладает выраженным обезболивающим действием, быстро уменьшает отек, что способствует раннему восстановлению функции конечности [20].

В двойном слепом сравнительном исследовании в параллельных группах R. Garcia-Miranda (1987) [21] дана сравнительная оценка эффективности и терапевтической безопасности топического применения диклофенака диэтиламина в форме Эмульгеля 1%-ного и пероральной формы НПВП у 50 профессиональных спортсменов с травмами различной локализации. В первой группе больных (n = 25) местно наносили диклофенак каждые 6–8 ч, во второй (n = 20) – НПВП каждые 12 ч. Через 6 ч после однократного нанесения диклофенака отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, несмотря на то что исходно выраженность болевого синдрома была более высокой, чем в группе НПВП. Продemonстрирована высокая эффективность местного назначения диклофенака Эмульгеля 1%-ного при купировании болевого синдрома, полученного в результате травмы, которая сопоставима с пероральным приемом НПВП [21].

В ряде исследований показан высокий профиль безопасности местного применения диклофенака при ОА коленного сустава и мелких суставов кистей. Так, F.U. Niethard и соавт. (2005) [22] в ходе 3-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования дана оценка эффективности и безопасности 1,16%-ного геля диклофенака диэтиламина в лечении ОА коленного сустава. Исследование проводилось одновременно в 22 исследовательских центрах Германии у лиц старше 45 лет. Препарат наносился ежедневно на внутреннюю поверхность колена 4 раза в сутки в течение 3 недель. Динамика состояния оценивалась по ВАШ и индексу WOMAC. По ВАШ при движении на 5-й день лечения были получены достоверные различия между гелем диклофенак и плацебо, которые сохранялись до окончания исследова-

ния. Разница достигла максимума на 2-й неделе. Гель диклофенак превзошел плацебо по уровню снижения боли во время движения с 1-го по 14-й день лечения. По окончании исследования пациенты оценили гель диклофенака как более эффективный препарат в лечении болей в коленном суставе, чем плацебо. С точки зрения частоты нежелательных побочных явлений и изменений лабораторных показателей гель диклофенак оказался достаточно безопасным [22].

J. Zacher и соавт. (2008) проведен анализ данных результатов 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых участвовали более 3 000 больных с острыми и хроническими ревматическими заболеваниями [23]. Локальное применение диклофенака приводило к достоверному уменьшению боли и экссудативных проявлений, улучшалась подвижность суставов, нарастала функциональная способность, также отмечалась положительная динамика лабораторных показателей. Диклофенак продемонстрировал хорошую переносимость с относительно небольшой частотой (2,6%) нежелательных явлений в сравнении с пероральным назначением НПВП (10,2%). Таким образом, в сравнении с другими НПВП (ибупрофен, кетопрофен) для локальной терапии Вольтареном Эмульгелем характерен более выраженный анальгетический эффект [23]. Это в равной степени относится и к скорости проникновения Вольтарена Эмульгеля в ткани сустава или околоуставные мягкие ткани. По своей эффективности он не уступает ибупрофену, кетопрофену и более эффективен, чем пироксикам. В то же время его переносимость и безопасность схожа с основными локальным НПВП [18].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании H.R. Barthel и соавт. (2009) [24] дана оценка локального применения диклофенака натрия геля 1%-ного, его эффективности и безопасности в терапии мягких и умеренно-выраженных проявлений ОА коленного сустава. В исследование вошли 492 пациента в возрасте старше 35 лет с проявлениями ОА коленного сустава (длительностью более 6 мес.), которые были рандомизированы на 2 группы по назначению препаратов: диклофенак (n = 254) и плацебо (n = 238). Диклофенак гель назначали по 4 г 4 раза в день в течение 12 недель, аналогично и в группе плацебо. Основными показателями оценки эффективности препарата была динамика по индексу WOMAC и ВАШ через 1, 4, 8 и 12 недель. Через 1 неделю в 64% случаев наблюдалась положительная динамика по данным результатов оценки Международного общества исследований артроза (*Osteoarthritis Research Society International*), которая сохранялась в течение всех 12 недель исследования. В течение 3-месячного периода локального применения геля диклофенак 1%-ного получена статистически достоверная клиническая динамика в отношении выраженности болевого синдрома (по ВАШ) и функционального состояния (по WOMAC) у пациентов с ОА коленного сустава [24].

B. Naig и соавт. (2010) [25] представили обзор по материалам рандомизированных двойных слепых исследований, оценивающих эффективность использования раз-

личных наружных форм диклофенака (диклофенак натрия 1%-ный гель, диклофенак диэтиламин гель 1,16%-ный, спрей 4%-ный, диклофенак диметил сульфоксид, раствор и пластырь) в терапии ОА коленных суставов за период с 1993 по 2009 г. Количество наблюдений в разных исследованиях составляло от 70 до 775 больных, а периоды наблюдений – от 15 дней до 12 недель. В представленных материалах исследований показана эффективность наружного применения диклофенака в сравнении с плацебо в течение короткого времени с клинической эффективностью, появляющейся в течение первой недели, и сохранением пролонгированного эффекта до 12 недель.

В статье R.S. Taylor и соавт. (2011) [26] проведен анализ систематических обзоров и данных метаанализов за период 1986–2010 г. (данные MEDLINE), включавших результаты рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований по оценке профиля безопасности (местное раздражение) локального применения диклофенака (гель 1%-ный, спрей, пластырь) у больных с острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В анализ были включены только 37 исследований из 150 отобранных, которые удовлетворяли всем требованиям, в них суммарно приняли участие 7 661 человек. По результатам полученных данных был сделан вывод о низком риске системных побочных эффектов при локальном использовании геля диклофенак [26].

В двойном слепом контролируемом исследовании H.G. Predel и соавт. (2012) [16] дана оценка эффективности и безопасности диклофенака диэтиламина 2,32%-ного геля у больных с острым растяжением связок голеностопного сустава в возрасте от 17 до 81 года. Методом рандомизации выделили 3 группы больных: в 1-й группе (n = 80) гель диклофенак наносили 2 раза в день, во 2-й (n = 80) – 3 раза в день и 3-я группа (n = 82) – плацебо. Уменьшение интенсивности боли в голеностопном суставе при использовании геля диклофенак на 50% и более получено на 5-й день терапии. К 8-му дню высокую оценку эффективности терапии дали 93,8% больных в 1-й группе, 85% – во 2-й и 25,6% – в группе плацебо. Авторами [16] сделан вывод, что нанесение диклофенака диэтиламина 2,32%-ного геля дважды в день (утром и вечером) уменьшает выраженность болевого синдрома, улучшает функциональное состояние конечности, хорошо переносится и поэтому может быть рекомендовано в качестве симптоматической терапии при неосложненном растяжении связок голеностопного сустава.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании H.G. Predel и соавт. (2013) показана высокая эффективность диклофенака диэтиламина геля 1,16%-ного [27]. В исследовании приняли участие 72 пациента, рандомизированных на 2 группы: группа с острой болью в области шеи использовала диклофенак диэтиламина гель 1,16%-ный (4 раза в день в течение 5 дней) и группа плацебо. Эффективность включала в себя балльную оценку тестов «боль в движении» и «боль в покое», а также индекс функциональных ограничений в шее и ответ на лечение (уменьшение баллов теста «боль в движении» на 50% за период 48 ч). Режим

дозирования: 2 г геля точно наносили кончиком пальца на пораженную зону и втирали в кожу в течение 1 минуты. В каждый визит проводили оценку «боль в движении» по ВАШ в каждой из 3 мышц: верхняя часть m. trapezius, верхняя часть m. erector spinae, m. levator scapulae. Положительная динамика в тесте «боль в движении» за 48 ч: в группе *диклофенак-гель* составила 73%, в группе плацебо – 23%; существенное снижение баллов по тесту «боль в движении» через 1 ч получено в группе *диклофенак-гель* в сравнении с плацебо, так же как и в тесте «боль в покое» и по индексу функциональных ограничений через 24 ч. Эффективность терапии оценили как «высокую» 94,4% больных в группе *диклофенак-гель* и 8,3% в группе плацебо. Побочных явлений при применении геля диклофенак не выявлено. Ответ на лечение получен в течение 1 ч после первой аппликации по тесту «боль в движении» (при нанесении 10-мм геля диклофенак) более чем у половины пациентов. В данном исследовании авторами [27] продемонстрирована высокая эффективность и безопасность местного применения геля диклофенак 1,16%-ный в купировании острой боли в шее и улучшении функционального состояния данной области.

В другом мультицентровом рандомизированном слепом контролируемом исследовании C. González de Vega и соавт. (2013) [28] проведено сравнение эффективности 2 препаратов по влиянию на интенсивность боли и улучшение подвижности лодыжки при растяжении связок: гомеопатическое обезболивающее средство в форме мази (n = 152) или геля (n = 150) и диклофенак гель 1%-ный (n = 147). В исследовании приняли участие 449 физически активных лиц с растяжением связок лодыжки 1–2 ст. Испытуемые рандомизировались на группы в зависимости от применения лекарственного средства. Препараты наносили местно на область лодыжки 3 р/д в течение 14 дней с последующим наблюдением в течение 6 недель (42 дня). Уже на 7-й день во всех группах отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома: в группе *диклофенак-гель 1%-ный* – в 68,9% случаев, улучшение в тесте «Оценка повседневной активности и функционального состояния стопы и лодыжки» в группе *диклофенак-гель 1%-ный* – на 25 пунктов. В исследовании продемонстрирована эффективность геля диклофенак 1%-ный на 7-й день от начала терапии в отношении интенсивности болевого синдрома после перенесенной травмы стопы [28].

В статье В.В. Цурко и соавт. (2016) дана оценка эффективности наружных форм геля диклофенак 2%-ного (Вольтарен Эмульгель 12 часов) в терапии миофасциального болевого синдрома [29]. Авторами отмечается, что препараты, изготовленные с помощью трансферсомной технологии, способны обеспечивать более эффективный транспорт НПВП в мышцы, чем стандартные формы. Основным механизмом действия НПВП как при системном, так и при локальном применении является уменьшение выработки простагландинов за счет подавления активности фермента ЦОГ. Локальные аппликации НПВП могут обеспечивать высокую концентрацию препарата в коже, мышцах, синовиальной оболочке и суставном хряще, тогда как его уровень в плазме составляет менее

10% от тех значений, которые отмечаются после перорального приема. Вольтарен Эмульгель 12 часов обладает низким риском системных побочных эффектов, что может быть актуально для людей пожилого возраста, которые могут сталкиваться с высокой лекарственной нагрузкой.

В базе данных Кокрановской библиотеки [30] представлен систематический обзор по оценке клинической эффективности и безопасности местного применения НПВП при острой скелетно-мышечной боли. Для анализа было отобрано 61 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которых местная терапия НПВП (гель, спрей, крем) назначалась при острых болевых синдромах (растяжение, вывих, спортивная травма). В 2 исследованиях ($n = 314$) получены убедительные доказательства того, что у диклофенака Эмульгель имеется самый низкий показатель «числа больных, которых необходимо пролечить для достижения благоприятного исхода» (Numbers Needed to Treat; NNT), который

равен 1,8 (при условии снижения интенсивности боли не менее чем на 50%) в сравнении с таковым у кетопрофена (2,5) и ибупрофена (3,9). Авторами сделан вывод, что местное назначение НПВП обладает высокой клинической эффективностью в отношении острых болевых синдромов, схожей с таковой при пероральном применении НПВП [30]. При использовании геля диклофенака Эмульгель отмечены минимальные нежелательные явления.

Вольтарен Эмульгель 12 часов – препарат с благоприятным соотношением безопасности и эффективности. В настоящее время имеется убедительная доказательная база, свидетельствующая о его анальгетическом и противовоспалительном действии, в том числе и при болевом мышечно-сухожильно-связочном поражении у пациентов всех возрастов, что подтверждается клиническими исследованиями и большим опытом применения в клинической практике. Таким образом, НПВП для наружного применения могут назначаться как в самостоятельном, так и в комплексном лечении боли.



ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Л.И. Место локальной терапии в лечении остеоартроза. *Медицинский совет*, 2011, 7–8: 117–120.
- Чичасова Н.В. Новые возможности лечения хронической боли, связанной с заболеваниями суставов. *Consilium medicum*, 2013, 14(9): 82–87.
- Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *PMЖ*, 2014, 22(4): 278–281.
- Вакуленко О.Ю., Жияев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. *PMЖ*, 2016, 24(22): 1494–1498.
- Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. Комплексный подход к терапии остеоартроза. *PMЖ*, 2016, 2: 115–120.
- Lehtola V, Luomajoki H, Leinonen V, Gibbons S, Airaksinen O. Efficacy of movement control exercises versus general exercises on recurrent sub-acute nonspecific low back pain in a subgroup of patients with movement control dysfunction. Protocol of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2012, 13: 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-55>.
- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, Mannion AF, Reis S, Staal JB, Ursin H, Zanolli G. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. *Eur Spine J*, 2006, 15(2): 192–300.
- Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Юцова Е.В. Применение Вольтарена Эмульгеля в лечении дорсопатий. *PMЖ*, 2007, 15(10): 860–63.
- Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Ведение пациента с поясничной болью – проблемы эффективности и безопасности. *Нервно-мышечные болезни*, 2013, 3: 32–38.
- Баринов А.Н. Лечение боли в спине у пожилых пациентов. *Consilium medicum*, 2013, 15(9): 113–119.
- Шавловская О.А. Остеоартроз: фокус на быстрое и максимально полное купирование боли. *Consilium medicum*, 2014, 16(2): 67–70.
- Цурко В.В., Шавловская О.А., Малышева Н.В. Боль как периферический феномен дорсопатии: приоритет местной терапии. *PMЖ*, 2013, 21(21): 1051–1058.
- Каратеев А.Е. «Традиционные» нестероидные противовоспалительные препараты: возрождение. *Consilium medicum. Приложение Неврология. Ревматология*, 2011, 1: 46–53.
- Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Лечение пожилых пациентов с дорсопатией. *Медицинский совет*, 2016: 9, 28–32. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-28-32.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен[®] Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Пер. № ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.htm.
- Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc*, 2012, 44(9): 1629–36. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41.
- Zacher J, Burger KJ, Farber L, Grave M, Abberger H, Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol*, 2001, 26(1): 7–14. <https://doi.org/10.1055/s-2001-11369>.
- Бадюкин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии ревматических заболеваний. *Лечащий врач*. 2012, 4: 81–85.
- Müller M, Mascher H, Kikuta C, Schäfer S, Brunner M, Dörner G, Eichler HG. Diclofenac concentrations in defined tissue layers after topical administration. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62(3): 293–299. doi: 10.1016/S0009-9236(97)90032-1
- Diebschlag W. Diclofenac in blunt traumatic ankle joint swelling. Volumetric monitoring in a placebo controlled double-blind trial. *Fortschr. Med.*, 1986, 104(21): 437–440. PMID: 3525359
- Garcia-Miranda R. Treatment of musculo-skeletal lesions in athletes with a new topic anti-inflammatory: diethylammonium diclofenac, comparative double-blind study. *Compend. invest. clin. Latinoam*, 1987, 7(3): 9–24.
- Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkuf M, Albrecht HH, Elvik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 2005, 32(12): 2384–92. PMID: 16331769.
- Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Reserch Opin*, 2008, 24: 925–950. <https://doi.org/10.1185/030079908x273066>.
- Barthel HR, Haselwood D, Longley III S, Gold MS, Altman RD. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 39: 203–212. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.002.
- Nair B, Taylor-Gjevne R. A review of topical diclofenac use in musculoskeletal disease. *Pharmaceuticals*, 2010, 3: 1892–1908. doi: 10.3390/ph3061892.
- Taylor RS, Fotopoulos G, Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. *Current Medical Research & Opinion*, 2011, 27(3): 605–622. doi: 10.1185/03007995.2010.550606.
- Predel HG, Giannetti B, Pabst H, Schaefer A, Hug AM, Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14(1): 250. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-250>.
- González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(10): 979–989. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12219>.
- Цурко В.В., Малышева Н.В., Краснова Л.С., Шавловская О.А. Миофасциальная боль в практике интерниста: диагностика и локальная терапия. *Медицинский совет*, 2016, 11: 74–78. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-74-78.
- Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2015, 6: CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Работа посвящена диабетической полинейропатии – распространенности, возможностям диагностики, в том числе с применением инструментальных методов. Приведены собственные данные о возможностях выявления бессимптомных поражений периферической нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. Показана эффективность терапии данного состояния с помощью одного из препаратов тиоктовой кислоты (Берлитион®).

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, электромиография, тиоктовая кислота.

O.V. KURUSHINA, MD, A.E. BARULIN, MD, D.V. KARPUKHINA

Volgograd State Medical University

MARKERS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM LESION IN DIABETES MELLITUS

The article is devoted to the diabetic polyneuropathy – frequency, possibilities of diagnostics, including those with use of instrumental methods. Own data about possibilities to detect asymptomatic lesion of the peripheral nervous system in diabetes mellitus patients are provided. Effectiveness of the therapy of this state with the help of one of the drugs of the thioctic acid based drugs (Berlithione®).

Keywords: diabetic polyneuropathy, electromyoneurography, thioctic acid.

В настоящее время распространенность сахарного диабета во всем мире приобретает угрожающие масштабы и признается новой неинфекционной эпидемией [8]. Наиболее опасным в течении этого заболевания является малая выраженность симптомов, настораживающих пациентов, при неуклонном развитии самого патологического процесса. В итоге в случае впервые выявленного сахарного диабета у пациентов регистрируются уже достаточно серьезные нарушения в различных органах и системах, вызванные гипергликемией [3]. В основе патогенеза всего симптомокомплекса проявлений сахарного диабета лежит «токсическое действие» гипергликемии, развивающейся вследствие дефицита секреции инсулина или дефекта его действия либо их сочетания. Особенно уязвимыми оказываются периферические отделы нервной системы. При сахарном диабете может пострадать практически любой сегмент периферической нервной системы, как соматической, так и вегетативной. В связи с этим диабетическая невропатия гетерогенна и включает в себя различные клинические формы, имеющие особенности патогенеза, клинического развития и требующие специфических подходов к терапии [6]. В клинической практике важность ранней диагностики диабетической полинейропатии часто недооценивается, поэтому многие ее случаи остаются нераспознанными.

В некоторых случаях невропатия предшествует появлению признаков сахарного диабета и неврологические нарушения проявляются первыми симптомами заболевания, что позволяет в последующем диагностировать сахарный диабет. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью и степенью тяжести

заболевания, возрастом больных. Выраженность ДПН коррелирует с изменениями в соматосенсорной системе головного и спинного мозга [5].

Дистальная симметричная полинейропатия представляет собой комбинированное поражение периферических сенсорных, моторных и автономных нервных волокон. Периферическая полинейропатия может протекать бессимптомно или иметь симптоматику, которую условно принято разделять на «позитивную» и «негативную». К «негативной» симптоматике относится потеря чувствительности и мышечная слабость, к «позитивной» – различные болезненные проявления [6].

В первую очередь в патологический процесс вовлекаются наиболее длинные нервные волокна, именно этим объясняется топическая локализация первых клинических симптомов в области стоп, при прогрессировании процесса симптомы возникают в более проксимальных отделах. Как правило, поражаются как сенсорные нервные волокна малого диаметра, так и более крупные. Однако в ряде случаев характерно более раннее поражение сенсорных нервных волокон малого диаметра [4]. Поражение тонких сенсорных нервных волокон выражается в снижении или потере температурной и болевой чувствительности, что в значительной мере повышает риск травматизации стоп и развития синдрома диабетической стопы. Как правило, пациенты предъявляют жалобы на парестезии, чувство зябкости, жжения, острые, колющие боли в области стоп. Дегенеративные изменения толстых сенсорных нервных волокон ведут к снижению или потере вибрационной и проприоцептивной чувствительности, кроме того, отмечается ослабление глубоких сухожильных рефлексов и замедление скорости

проведения по нерву. Онемение, чувство покалывания, иногда ощущение наличия инородного тела в области стоп – частые жалобы, обусловленные сенсорной полинейропатией.

Поражения моторных нервных волокон выражено, как правило, умеренно и характерно в основном для дистальных отделов нижних конечностей. Развивается атрофия мелких мышц стопы, происходит перераспределение тонуса между сгибателями и разгибателями пальцев, что выражается в формировании специфической молоточкообразной деформации пальцев стоп.

В некоторых случаях невропатия предшествует появлению признаков сахарного диабета и неврологические нарушения проявляются первыми симптомами заболевания, что позволяет в последующем диагностировать сахарный диабет

Поражение автономного звена ПНС ведет к изменению свойств эпидермиса, ангидрозу, снижению барьерных свойств кожи. Активация артериовенозных шунтов приводит к увеличению объемного кровотока, деминерализации костных структур стопы и развитию нейроостеоартропатии.

Для диагностики диабетической полинейропатии выделяют 5 критериев:

- 1) наличие СД;
- 2) длительная гипергликемия – обычно в течение нескольких лет;
- 3) признаки дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полинейропатии, наиболее выраженной в нижних конечностях;
- 4) исключены другие, кроме сахарного диабета, причины полинейропатии;
- 5) признаки сосудистых осложнений сахарного диабета (ретинопатия, нефропатия и др.).

Ни один из критериев не является абсолютным, однако наличие 2 из 5 критериев повышает вероятность диагноза диабетической полинейропатии.

Современные подходы к диагностике диабетической нейропатии включают оценку 5 параметров:

- 1) субъективные проявления: онемение, боли, парестезии, слабость, зябкость и др.;
- 2) объективные признаки повреждения периферических нервов (чувствительных, двигательных, вегетативных) – выявляются в ходе неврологического обследования;
- 3) данные количественного сенсорного тестирования;
- 4) вегетативные тесты;
- 5) данные электрофизиологического исследования (электронейромиография (ЭНМГ), регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)).

ЭНМГ стоит среди методов диагностики диабетической нейропатии на первом месте по доступности и информативности. Снижение скорости проведения импульса по нерву нередко регистрируется в период

установления диагноза сахарного диабета, затем по мере прогрессирования заболевания наблюдается прогрессирующее ее снижение. В диагностике атипичной полинейропатии большой информативностью обладает игольчатая электромиография: в пораженных мышцах выявляются потенциалы фибрилляций, обнаруживается небольшое изменение амплитуд и длительности потенциалов действия.

Выделяют следующие нейрофизиологические стадии изменения нейромоторного аппарата при дистальной полинейропатии (ДПНП).

1. Появление потенциалов фасцикуляций в состоянии покоя и при изменении тонуса. Снижение амплитуды биоактивности при произвольном сокращении в некоторых мышцах дистальных отделов нижних конечностей.
2. Дистальное снижение амплитуды биоактивности мышц. Изменения распространяются на несколько групп мышц дистальных отделов нижних, затем верхних конечностей.
3. Появление при произвольном сокращении урежения частоты потенциалов в нескольких группах мышц.
4. Значительное снижение амплитуды и урежение частоты колебаний, исчезновение потенциалов действия.

В исследовании приняло участие 45 человек с сахарным диабетом. Возраст пациентов от 55 до 80 лет, стаж заболевания от 1 года до 8 лет (29 женщин, 16 мужчин). Проведено клиническое, психометрическое, электронейромиографическое исследование.

Обращал на себя внимание тот факт, что жалобы на симптомы диабетической полинейропатии предъявляли лишь 11 человек (24,4%), в то время как при объективном осмотре симптомы были выявлены у 28 пациентов (62%). Наиболее чувствительным оказался тест прикосновений Ipswich-touch. Отсутствие ощущений при прикосновении к 2 и более пальцам на стопе было выявлено у 33 пациентов (73,3%). Даже при небольшой длительности заболевания снижение чувствительности по полинейропатическому типу присутствовало у большинства пациентов с сахарным диабетом.

Поражение тонких сенсорных нервных волокон выражается в снижении или потере температурной и болевой чувствительности, что в значительной мере повышает риск травматизации стоп и развития синдрома диабетической стопы

Непосредственно при электронейромиографическом исследовании пациентов выявлено: снижение амплитуды М-ответа, снижение скорости проведения по нервному волокну, наличие блоков проведения. Подобные изменения выявлены и у пациентов с отсутствием выраженной клинической картины ДПН, соответственно, диабетическая полинейропатия может протекать бессимптомно. В целом симптомы поражения периферической нервной системы по данным электромиографии имелись у 42

пациентов (93%), что подчеркивает важность применения профилактических способов лечения полинейропатии даже у пациентов, не предъявляющих активных жалоб.

Снижение скорости проведения импульса по нерву нередко регистрируется в период установления диагноза сахарного диабета, затем по мере прогрессирования заболевания наблюдается проградцентное ее снижение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- Скорость проведения по нервному волокну постепенно уменьшается при ДПН.
- Скорость проведения по нервному волокну может являться маркером прогрессии и ценным показателем тяжести ДПН.
- Клинические проявления диабетической полинейропатии появляются позднее органических изменений, выявляемых на ЭНМГ.

Чтобы эффективно бороться с осложнениями сахарного диабета, необходимо соблюдать комплексность лечения, что означает одновременное воздействие на все звенья патогенеза заболевания.

Основные принципы лечения поражения периферических нервных волокон можно сформулировать следующим образом:

- четкое регулирование уровня сахара в крови, то есть поддержание максимально приближенных к норме значений на постоянном уровне, без резких колебаний;
- использование антиоксидантных препаратов, уменьшающих содержание свободных радикалов, которые повреждают периферические нервы;
- применение метаболических и сосудистых препаратов, способствующих восстановлению уже поврежденных нервных волокон и предотвращающих поражение еще незатронутых;
- адекватное обезболивание;
- немедикаментозные методы лечения.

Поскольку повышение уровня глюкозы в крови является основной причиной развития диабетической полинейропатии нижних конечностей то, соответственно, нормализация этого показателя имеет первостепенное значение как для замедления прогрессирования процесса, так и для обратного развития уже имеющихся симптомов. При сахарном диабете 1-го типа с этой целью назначается инсулинотерапия, а при сахарном диабете 2-го типа – таблетированные препараты различных химических групп (ингибиторы альфа-глюкозидазы, бигуаниды и препараты сульфонилмочевины) [2]. К сожалению, достижение полного контроля над уровнем глюкозы является неотъемлемым, но недостаточным методом лечения периферической полинейропатии.

Если получается добиться нормальных показателей уровня глюкозы в крови, к сожалению, чаще всего этого бывает недостаточно для устранения симптомов поражения периферических нервов. Поражение перифериче-

ских нервов при этом приостанавливается, но чтобы добиться ликвидации уже имеющихся признаков, приходится прибегать к лекарственным препаратам других химических групп.

Золотым стандартом среди антиоксидантов, используемых для лечения поражения периферических нервов при сахарном диабете, являются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты [1]. Препараты тиоктовой кислоты накапливаются в нервных волокнах, поглощают свободные радикалы, улучшают питание периферических нервов. Главное значение этого вещества как биокатализатора энергетического обмена основывается на коэнзимной функции тиоктовой кислоты относительно ключевых ферментов цикла Кребса. Препарат активирует митохондриальные ферменты и, таким образом, противодействует потере энергии, которая имеет место при сахарном диабете: повышается окисление глюкозы, тормозятся глюконеогенез и кетогенез. Тиоктовая кислота является мощным липофильным антиоксидантом. Накапливаясь в нервных волокнах, она снижает содержание свободных радикалов, увеличивает эндоневральный кровоток, нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки, улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень общего холестерина, увеличивает антиатерогенную фракцию липопротеинов высокой плотности. Как антиоксидант тиоктовая кислота предотвращает повреждение организма свободными радикалами [7].

Таким образом, и метаболические, и сосудистые звенья патогенеза подвергаются коррекции при использовании препаратов тиоктовой кислоты. В настоящее время это соединение активно используется в комплексной терапии полинейропатии. Надо отметить, что имеет место дозозависимый эффект препарата, поэтому минимально эффективным является дозировка в 600 мг. Курс лечения довольно продолжительный и колеблется от 3 недель до 6 месяцев в зависимости от выраженности симптомов заболевания. Рекомендуется периодически повторять курсы лечения, их количество зависит от индивидуальных особенностей течения заболевания [9].

В диагностике атипичной полинейропатии большой информативностью обладает игольчатая электромиография: в пораженных мышцах выявляются потенциалы фибрилляций, обнаруживается небольшое изменение амплитуд и длительности потенциалов действия

Нашим пациентам (43 человека с ЭНМГ-признаками диабетической полинейропатии) вводился препарат тиоктовой кислоты (Берлитион®) в дозировке 600 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе натрия хлорида в течение 10 дней, а затем 600 мг внутрь 1 раз в день за полчаса до еды в течение месяца.

Результаты проведенного лечения оценивались клинически, с помощью общепринятых шкал TSS, NSS, NDS и шкалы качества жизни SF-36. В связи с тем, что ЭНМГ-

показатели являются достаточно медленно реагирующими на метаболические изменения, исследование с помощью данного метода проводилось через 2 недели после окончания курса терапии.

Жалобы на неприятные ощущения в стопах предъявляли лишь 4 пациента (9,3%), клинически отдельные симптомы встречались у 12 пациентов (26,7%). Изменения в оценке состояния пациентов по шкалам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика показателей состояния пациентов с диабетической полинейропатией до и после терапии тиоктовой кислотой

Показатели	До лечения М ± σ	После лечения М ± σ	Степень улучшения (0 визит – 1 визит) М ± σ
TSS	5,29 ± 0,86	2,74 ± 0,58	2,22 ± 0,49
NSS	5,44 ± 1,83	3,22 ± 0,69	2,22 ± 1,58
NDS	13,89 ± 2,39	12,44 ± 2,51	1,47 ± 0,75

Наиболее интересной представляется динамика состояния периферической нервной системы по данным объективного метода регистрации – электронейромиографии. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика основных электромиографических показателей до и после проведенной терапии тиоктовой кислотой у пациентов с сахарным диабетом

Показатели	До лечения	После лечения
Амплитуда М-ответа на стопе	4,39 ± 3,1	5,08 ± 3,1
Амплитуда М-ответа на голени	3,9 ± 2,1	4,38 ± 2,7
CPB на голени	41,3 ± 5,9	43,5 ± 6,2
Резидуальная латентность	2,4 ± 0,7	2,8 ± 1,1

На первом месте среди метаболических препаратов при диабетической полинейропатии нижних конечностей стоят витамины группы В (В1, В6, В12). Витамин В1 способствует синтезу особого вещества (ацетилхолина), с помощью которого нервный импульс передается с волокна на волокно. В6 препятствует накоплению свободных радикалов, участвует в синтезе нескольких веществ-передатчиков нервного импульса. В12 улучшает питание нервной ткани, способствует восстановлению поврежденной оболочки периферических нервов, обладает противовоспалительным действием.

Проблема боли при данном заболевании является чуть ли не самой острой среди всех симптомов данного заболевания. Болевой синдром истощает больных, мешает полноценному сну и довольно трудно поддается лечению. Боль при сахарном диабете является нейропатической, именно поэтому простые обезболивающие сред-

ства, нестероидные противовоспалительные препараты не оказывают никакого влияния в данной ситуации.

Для купирования боли в таких случаях целесообразно использовать следующие группы препаратов:

- антидепрессанты;
- антиконвульсанты;
- препараты, содержащие кетанов и местные анестетики;
- антиаритмические препараты;
- анальгетики центрального действия неопиоидного ряда;
- опиоиды.

Помимо лекарственных способов борьбы с диабетической полинейропатией нижних конечностей, широко в лечебном процессе используются физиотерапевтические методы (диадинамические токи, чрескожная электростимуляция, электрофорез, бальнеотерапия, гипербарическая оксигенация, иглорефлексотерапия).

Золотым стандартом среди антиоксидантов, используемых для лечения поражения периферических нервов при сахарном диабете, являются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

Таким образом, лечение диабетической полинейропатии – клинически трудная задача. Для ее решения необходимо участие целого ряда специалистов: эндокринологов, неврологов, специалистов восстановительной медицины, физиотерапевтов, клинических психологов. Наиболее эффективным является комплексный подход, сочетающий как немедикаментозные, так и медикаментозные методы, использующие влияние на разные звенья патогенеза полинейропатии при сахарном диабете. 

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии. *РМЖ*, 2005, 13(6): 339-43.
- Антонова К. В., Недосугова Л. В., Балаболкин М. М. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. *Проблемы эндокринологии*, 2003, 49(2) 6 1-4.
- Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Патогенез, клиника, диагностика. Методические рекомендации. М., 2000.
- Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. *РМЖ*, 2013, 31(36): 1843-1848.
- Левин О.С. Полинейропатии. М.: Медицинское информационное агентство. 2016. 156 с.
- Храмылин В.Н. Диабетическая нейропатия. М.: Издательский дом Видар-М, 2012. 7 с.
- Gurieva IV, Komelyagina EU, Kuzina IV. Effects of short course treatment with antioxidant lipoic acid in diabetic foot and diabetic foot risk group patients. Joint Meeting of Neurodiab and Diabetic Foot Study Group of the EASD. 2000. P. 23.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 352: 837-853.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 2004, 21: 114-21.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препара-

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСКОГЕННЫХ РАДИКУЛОПАТИЙ У СПОРТСМЕНОВ

В статье анализируются результаты комплексного метода лечения дискогенных радикулопатий у спортсменов с применением паравертебрального введения препарата, содержащего хондроитин сульфат натрия (Хондрогард), и вытяжения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Приводятся данные, свидетельствующие о более высокой эффективности подобной комбинации, основанные на методах субъективного и объективного контроля лечения по сравнению со схемами, не использующими данные методики.

Ключевые слова: спортсмены, радикулопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника, хондроитин сульфат, тракционная терапия.

O.G. GUTYANSKY, PhD in medicine, A.A. CHESTNOV

Regional clinical medical and physical clinic, Tver

EXPERIENCE OF INTEGRATED TREATMENT OF DISCOGENIC RADICULOPATHY IN ATHLETES

The article examines the results of the integrated treatment of discogenic radiculopathy in athletes using the paravertebral administration of the drug containing chondroitin sodium sulphate (Hondrogard) and traction of the lumbar-sacral spine. Evidence of a higher efficiency of this combination based on subjective and objective control of treatment compared to schemes that do not use these techniques are provided.

Keywords: Athletes, radiculopathy of the lumbar sacral spine, chondroitin sulfate, traction therapy.

ПРОБЛЕМА И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ

В современной медицинской литературе болевой синдром в нижней части спины описан достаточно подробно. Многие авторы отмечают, что наиболее частой причиной боли в спине являются дорсопатии, являющиеся сложным каскадным процессом, итогом которого является утрата межпозвоночными дисками (МПД) амортизирующей функции, что приводит к протрузии, а в некоторых случаях и к экструзии. При компрессии грыжей МПД прилегающего спинномозгового корешка развивается радикулопатия.

Занятия спортом, вызывая перегрузку и перенапряжение костно-мышечной системы спортсмена, повышают угрозу травматизации и развития различных посттравматических заболеваний. Так же как у людей с обычным уровнем физической активности, у спортсменов одним из наиболее распространенных заболеваний позвоночника является остеохондроз. Пояснично-крестцовый отдел позвоночника спортсмена практически ежедневно, в течение многих лет подвергается интенсивным компрессионным нагрузкам.

Известно, что при нагрузке внутридисковое давление возрастает. Так, в положении сидя давление внутри диска L₄₋₅ достигает 100 кг, т. е. 10–15 кг на 1 см². Экспериментально (Hirsch, 1963) доказано, что нагрузка в 100 кг уменьшает высоту диска на 1,4 мм, а ширину увеличивает на 0,75 мм. Для разрыва нормального диска необходима осевая нагрузка примерно в 500 кг, при остеохондрозе же достаточно осевой нагрузки в 200 кг [1].

Таким образом, у спортсменов с той или иной степенью выраженности остеохондроза достаточно велик риск возникновения его осложнения в виде грыжи МПД. По данным Печорина П. Е. и Еременко О. Е. (2011), поражение сегментов L4–L5 и L5–S1 встречается у 92% спортсменов, что говорит о несомненной актуальности качественной реабилитации таких пациентов для последующего их возвращения в тренировочный и соревновательный процесс [2].

Кроме того, наличие у спортсмена остеохондроза или грыжи МПД часто ведет к уменьшению спортивной работоспособности, снижению результативности, препятствует совершенствованию и росту их физических качеств и мастерства, приводит к вынужденно раннему уходу из спорта и иногда даже к инвалидизации спортсмена.

Наиболее частыми причинами, приводящими к перегрузке костно-мышечной системы у спортсменов, являются:

- постоянное увеличение тренировочных нагрузок, не соответствующее функциональным возможностям спортсмена;
- резкое повышение интенсивности нагрузки;
- изменение техники спортивного навыка без достаточной адаптации организма;
- наличие «слабого звена» в костно-мышечной системе, где происходит концентрация напряжения при физической нагрузке и, как следствие, травматизация [3].

Несомненно, что развитие и совершенствование новых методик медикаментозной и физической реабилитации для атлетов, занимающихся различными видами спорта, не менее важно, чем для граждан, не занимаю-

щихся спортом и физической культурой. Особая актуальность заключается в поиске и применении лекарственных средств и методик, не попадающих под «Запрещенный список» WADA.

Для более полного восстановления спортсменов с радикулопатиями пояснично-крестцового отдела позвоночника возникает необходимость начинать медикаментозное лечение и применять комплекс средств физической реабилитации в ранние сроки. Это позволяет купировать болевой синдром, уменьшить отек или спазм, ускорить метаболические процессы в пораженных тканях.

Современные методики медикаментозной и физической реабилитации, доступные в амбулаторных условиях специализированных врачебно-физкультурных диспансеров, включают в себя применение:

- НПВП в таблетированной, инъекционной и наружной формах;
- при рефлекторных мышечно-тонических синдромах – миорелаксантов центрального действия;
- для улучшения микроциркуляции и метаболических процессов – сосудистых средств и витаминотерапии;
- хондропротекторов, обладающих симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим действиями на хрящевые ткани суставов;
- широкого спектра физиотерапевтических процедур (магнитотерапия, амплипульс, электро- и фонофорез лекарственных средств и т. п.);
- тракционной терапии, с помощью которой возможно эффективно снизить проявления компрессии нервных корешков и, как следствие, купировать болевой синдром;
- лечебной физкультуры и массажа;
- мануальной терапии, направленной на разгрузку и декомпрессию поврежденного позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), а в дальнейшем на укрепление ослабленных мышц и формирование собственного мышечного корсета [4].

Наиболее частой причиной боли в спине являются дорсопатии, являющиеся сложным каскадным процессом, результатом которого является утрата МПД амортизирующей функции, что приводит к протрузии, а в некоторых случаях и к экструзии. При компрессии грыжей МПД прилежащего спинномозгового корешка развивается радикулопатия

В структуре государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Областной клинический врачебно-физкультурный диспансер» (ГБУЗ «ОКВФД») функционирует отделение физической реабилитации, включающее в себя кабинет физиотерапевтического лечения, массажный блок, залы лечебной физкультуры и механотерапии, кабинеты тракционного и криотерапевтического лечения.

С учетом актуальности проблемы и возможности проведения специализированной врачебной помощи в условиях ГБУЗ «ОКВФД» можно сформулировать цель и задачи данного исследования.

Таблица 1. Состав пациентов по половозрастному признаку

Возраст, лет	Количество больных по полу, человек (%)		
	мужчины	женщины	итого
21–25	1 (5,5)	4 (16,7)	5 (11,9)
26–30	-	1 (4,2)	1 (2,4)
31–35	3 (16,7)	5 (20,8)	8 (19)
36–40	6 (33)	5 (20,8)	11 (26,2)
>40	8 (44,4)	9 (37,5)	17 (40,5)
По группам	18 (100)	24 (100)	42 (100)
Всего в группах	43%	57%	

Целью исследования является оценка преимуществ комплексного применения современных методов лечения дорсопатий и их осложнений у спортсменов, включающих процедуры вытяжения позвоночника и инъекции хондроитина сульфата в виде паравертебральных блокад на втором этапе реабилитации спортсменов с радикулопатиями на фоне экструзий МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника по сравнению с методиками, не включающими в себя эти процедуры.

Основными задачами исследования являлись:

- оценка эффективности хондроитина сульфата в составе комплексного лечения дискогенных радикулопатий у спортсменов;
- оценка синергизма лекарственного средства хондроитина сульфата и процедуры вытяжения пояснично-крестцового отдела позвоночника в патогенетическом механизме лечебного процесса.

Материалы и методы. В исследование было включено 42 пациента с радикулопатиями пояснично-крестцового отдела позвоночника на фоне грыж МПД (из них 43% – мужчины, 57% – женщины).

Половозрастной состав пациентов представлен в *таблице 1*.

Отмечается некоторое преобладание числа (на 14%) лиц женского пола по сравнению с мужчинами.

Распределение спортсменов по группам видов спорта приведено в *таблице 2* и на *рисунке 1*.

Как следует из *рисунка 1*, преобладают пациенты с радикулопатиями пояснично-крестцового отдела позвоночника, занимающиеся сложнокоординированными (СлК) и циклическими (Цикл.) видами спорта (31 и 33% соответственно).

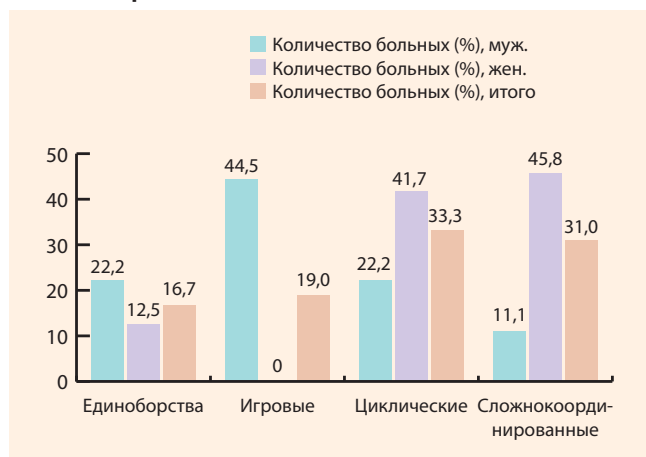
МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностическое пространство при обследовании пациентов формировалось следующим образом:

- 1) проведен анализ амбулаторных карт, причем с акцентом изучения объективного неврологического статуса пациентов с учетом их жалоб на боли в спине, изучена динамика развития болевого синдрома по данным объективного обследования в различные периоды лечения;

Таблица 2. Распределение пациентов по группам видов спорта

Группа (вид спорта)	Количество больных по полу, чел. (%)		
	мужчины	женщины	Итого
Единоборства	4 (22,2)	3 (12,5)	7 (16,7)
Игровые	8 (44,5)	-	8 (19)
Циклические	4 (22,2)	14 (41,7)	18 (33,3)
Сложнокоординированные	2 (11,1)	7 (45,8)	9 (31)
Всего в группах	18 (100)	24 (100)	42 (100)

Рисунок 1. Распределение спортсменов по группам видов спорта

- 2) обобщены сведения о назначаемом медикаментозном лечении и проведенных нелекарственных процедурах в реабилитационном периоде;
- 3) в начале, середине и в конце лечения проводилась количественная оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (visual analog scale – VAS). Для оценки интенсивности боли по ВАШ пациенту предлагалось на отрезке прямой длиной 10 см сделать отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им боли. Начальная точка отрезка обозначает отсутствие боли – 0, а невыносимой боли соответствует конец отрезка – 10.

Тестирование по ВАШ проводилось в первый день лечения, при первом введении Хондрогарда и первой процедуре вытяжения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Промежуточное тестирование проводилось после 15-й процедуры вытяжения (в среднем через 3 недели). Заключительное тестирование осуществлялось после окончания комплекса «блокада + вытяжение» (в среднем на 40–41-й день от начала лечения).

Методика объективной оценки неврологического статуса основывалась на:

- данных неврологического осмотра (пальпации паравертебральных зон, выявлении нарушений осанки, мышечного напряжения, триггерных точек, определении

объема движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, выявлении симптомов натяжения (Мацкевича, Лассега, Нери), исследовании чувствительности, рефлекторной сферы, тонуса мышц, вегетативных нарушений);

- оценке данных магнитно-резонансной томографии позвоночника, проведенной при назначении комплексного лечения у всех пациентов основной группы (42 человека – 100%) и после окончания курса лечения у 24 человек – 57%.

В исследование были включены спортсмены, занимающиеся в группах следующими видами спорта:

- 1-я группа – единоборства (дзюдо, греко-римская борьба), при которых повреждение пояснично-крестцового отдела связано с упражнениями скоростно-силового характера, приводящими к резкому, часто одностороннему возрастанию давления на МПД, что может привести к его пролапсу; всего – 7 человек;

- 2-я группа – игровые (хоккей с шайбой, футбол), которые могут приводить к поражению пояснично-крестцового отдела позвоночника из-за столкновений между спортсменами в результате линейных ускорений, прыжков, а также сложнокоординированных движений, связанных с обработкой шайбы (мяча) или падениями; всего – 8 человек;

- 3-я группа – циклические виды спорта (лыжи, гребля, плавание, легкая атлетика, фитнес), связанные с напряженными сгибательно-разгибательными движениями в грудно-поясничном отделе позвоночника, часто с переохлаждением мышечно-связочного аппарата позвоночника и приводящие к поражению нижнегрудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника; всего – 18 человек;

- 4-я группа – сложнокоординированные (сноуборд и акробатика), связанные с возрастающей технической сложностью упражнений, приводящих к специфическим повреждениям костно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата; всего – 9 человек.

Все пациенты, входящие в перечисленные группы спорта, составили основную группу (ОГ) в данном исследовании.

У всех пациентов был установлен диагноз дорсопатии пояснично-крестцового отдела позвоночника, осложненной радикулопатией на фоне грыжи МПД пояснично-крестцовой области (или нескольких грыж у одного и того же пациента), подтвержденный методом нейровизуализации (МРТ).

В исследование не включались спортсмены, имевшие сопутствующую патологию в виде листеза более 5 мм, массивных грыж Шморля, посттравматических компрессионных изменений тел позвонков или асептического спондилита, так как данные состояния являются противопоказанием к проведению тракции позвоночника.

Группа сравнения (ГС) включала 32 человека, сопоставимых по критериям оценки с основной группой, но не получавших в комплексном лечении вытяжения позвоночника и паравертебрального введения хондроитин сульфата.

В процессе исследования были определены следующие этапы лечения:

1-й этап – в остром периоде – применение комплексного медикаментозного лечения, включающего НПВП

(препараты декскетопрофена – Фламадекс, мелоксикама – Амелотекс или нимесулида – Немулес), поливитаминные препараты (Комплигам) и миорелаксанты центрального действия (толперизон – оригинальный препарат или появившийся недавно на фармрынке российский препарат Калмирекс) у пациентов обеих групп (ОГ и ГС);

2-й этап – применение комплекса – хондроитин сульфат (Хондрогард) + вытяжение пояснично-крестцового отдела позвоночника в основной группе. В группе сравнения данный комплекс не применялся, а пациентам проводилось физиотерапевтическое лечение и медицинский массаж.

3-й этап – дальнейшее восстановительное лечение методами физической реабилитации. Большинство пациентов были определены в группы для занятий лечебной гимнастикой.

МЕТОДИКА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ НАТРИЯ, ХОНДРОГАРД

Применение препаратов, потенциально способных модифицировать обменные процессы в хряще, привлекает к себе внимание прежде всего из-за их безопасности в отношении возникновения гастропатий. Эти препараты характеризуются, с одной стороны, относительно сопоставимым с НПВП действием на боль и функцию суставов, с другой – более выраженными хондропротективными свойствами и способностью влиять на течение заболевания и его исход.

На сегодняшний день наиболее изученными препаратами, обладающими как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами, являются хондропротекторы, к числу которых относится хондроитин сульфат (ХС). ХС выпускается в виде форм как для перорального, так и внутримышечного применения.

Нами применялся препарат Хондрогард, раствор для внутримышечного введения, содержащий хондроитин сульфат натрия 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия). По данным производителя, препарат уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани суставов, ускоряет процессы ее восстановления, стимулирует синтез протеогликанов.

Для Хондрогарда используется наиболее изученная в мире европейская субстанция хондроитина сульфата CS Bioactive®, «Биоиберики С.А.У.» (Испания). Субстанция CS Bioactive® производится в Европе, соответствует требованиям Европейской и Американской фармакопей, ее эффективность и безопасность подтверждена в 20 международных клинических исследованиях с участием более 5 000 пациентов.

Внутримышечный способ введения ХС увеличивает биодоступность и долю нативных молекул в системном кровотоке, благодаря чему может повышаться эффективность проводимой терапии и обеспечивается его быстрое распределение в регионарном кровотоке. Как известно, при внутримышечном введении максимальная концентрация (С_{тах}) хондроитина сульфата (ХС) в плазме достигается через 1 ч, затем постепенно снижается в течение 2 суток; ХС накапливается главным образом в

хрящевой ткани суставов. Синовиальная оболочка не является препятствием для проникновения препарата в полость сустава. В экспериментах показано, что через 15 мин после внутримышечной инъекции ХС обнаруживается в синовиальной жидкости, затем проникает в суставной хрящ, где С_{тах} достигается через 48 ч [5].

В основной группе проводилось введение Хондрогарда паравертебрально в зоне проекции ПДС, пораженного грыжей МПД в дозе 2 мл/200 мг на 2 мл 2% лидокаина через день, поочередно справа и слева, общим числом 20. После паравертебрального введения препарат быстро попадал в регионарный кровоток, что, в отличие от традиционного внутримышечного пути введения в m. gluteus, обеспечивало максимальную концентрацию ХС именно в синовиальной жидкости субхондральной кости пораженного ПДС.

В группе сравнения хондропротекторы не применялись.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ТРАКЦИИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Тракция как самостоятельный метод лечения давно применяется при поясничной или цервикальной боли. Методами нейровизуализации доказано, что в момент тракции расстояние между телами позвонков может увеличиваться на 1–2,5 мм, а вертикальный размер межпозвонковых отверстий соответственно на 0,2–0,65 мм, что связано преимущественно с растяжением спазмированных межпоперечных мышц пораженного ПДС. Также при специальных исследованиях доказана возможность уменьшения при тракции выпячивания МПД за границы позвонков. При проведении тракции значительно уменьшается внутридисковое давление, что порождает своеобразный эффект «присоски», способствующий втягиванию студенистого ядра внутрь диска [6].

В нашем исследовании пациентам основной группы в амбулаторных условиях назначалась тракционная терапия одновременно с паравертебральным введением Хондрогарда.

Курс лечения составлял 20–25 сеансов. Первые 15 процедур проводились ежедневно, последующие через день. Продолжительность процедур нарастала с 15 мин до 30 мин, при этом в течение первых 5 мин осуществлялось наращивание нагрузки и в течение такого же промежутка времени в конце процедуры плавное ее уменьшение.

Вытяжение пояснично-крестцового отдела позвоночника проводилось на тракционном столе «Ормед-профессионал», который позволяет программировать основные режимы процедур вытяжения и оснащен специальными роликами-массажерами. Тракционная терапия начиналась с пробной тракции (первые 1–2 процедуры), что выражалось в использовании нагрузки около 30 кг в зависимости от роста-весовых показателей пациента. Затем сила вытяжения постепенно увеличивалась на 5 кг (в зависимости от клинко-морфологических особенностей заболевания, конституциональных данных пациента и отклика на переносимую нагрузку) до достижения максимально запланированной величины – 40–55 кг (как

правило, на 5–8-й процедуре). Далее проводились 12–17 тракций с максимальным весом. В течение последних 3 процедур плавно снижалась сила действия нагрузки.

Тракция проводилась в прерывистом (интермиттирующем) режиме. Для каждого пациента параметры задавались индивидуально, но усредненно процедура выглядела следующим образом: в активной фазе удержание составляло от 50 до 70 сек, в пассивной фазе – от 15 до 30 сек.

При этом мы учитывали мнение многих авторов, что прерывистая тракция более эффективна, чем непрерывная, так как воздействие на больного при этом проявляется менее резко и слабее по интенсивности. Интермиттирующее вытяжение состоит в том, что быстрая тракция, выполняемая на протяжении различного периода времени, сменяется быстрой релаксацией, т. е. вытяжение выполняется в заданном ритме [6].

После окончания процедуры дозированного вытяжения пояснично-крестцового отдела позвоночника пациенту в течение 20 мин (по методике М.Н. Гиниятуллина [7]) проводился паравертебральный вибромассаж с помощью роликов-массажеров, что позволило снять спазм мышц спины и защитные мышечные блоки. Можно предположить, что функциональная коррекция позвоночника способствовала уменьшению компрессии нервных корешков и болевого синдрома.

По окончании процедуры пациент корсетировался не менее чем на 2 часа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценивая динамику интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, можно отметить следующее:

- перед началом терапии средняя интенсивность боли (ВАШ, ср. 1) составляла 6,54 балла;
- в середине этапа лечения (ВАШ, ср. 2) – 3,5 балла;
- заключительные показатели (ВАШ, ср. 3) – 1,19 балла.

Эти данные иллюстрируются на *рисунке 2*.

В целом по окончании комплексного лечения только 7 человек (16,7%) из 42 оценивали интенсивность боли

Рисунок 2. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациентов ОГ на различных этапах лечебного процесса

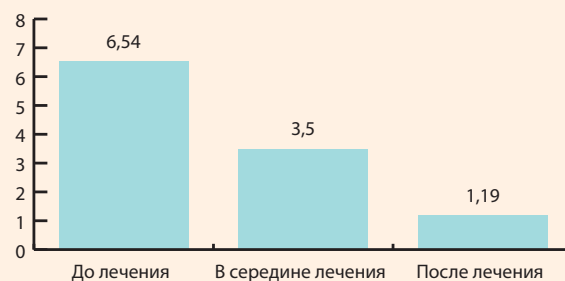
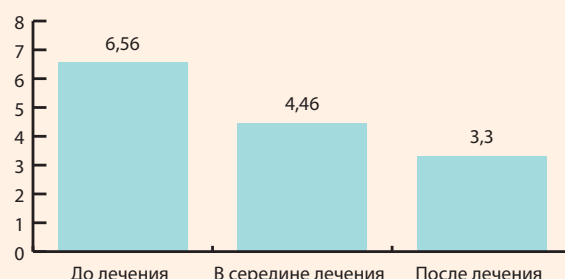


Рисунок 3. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациентов ГС на различных этапах лечебного процесса



по шкале ВАШ в 3 балла, у большинства (52,4%) она была ниже этого показателя, а у 13 человек (30,9%) интенсивность боли была близка к 0 баллов.

У пациентов группы сравнения показатели интенсивности боли по ВАШ следующие (*рис. 3*):

- в день начала терапии – 6,56 балла;
- в середине лечения – 4,46 балла;
- по окончании лечения – 3,3 балла.

Патологические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным МРТ-обследования характеризовались следующими типоразмерами (*табл. 3*):

Таблица 3. Характеристика патологических изменений в начальном периоде лечения у пациентов по данным МРТ

Тип грыжи по заключению врача МРТ	Диагностический признак на МРТ у пациента				
	Общее число грыж	Средний размер грыжи, см	Количество пациентов со сниженной высотой МПД	Количество пациентов с протрузией МПД	Количество пациентов со стенозом ПК
Медианная	10	0,62	10	3	4
Парамедианная	2	0,65	2	0	1
Диффузная	2	0,5	2	2	2
Медианно-парамедианная	36	0,63	21	20	14
Медианно-фораменальная	7	0,57	7	5	0
Всего	57	-	42	30	21
Среднее значение		0,59			

Таблица 4. Распространенность грыж у спортсменов основной группы до лечения, занимающихся различными видами спорта

Тип грыжи, определяемый по заключению МРТ	Количество человек, занимающихся видом спорта				Всего
	Единоборства	Игровые	Циклические	Сложно-координированные	
Медианная	2	2	3	2	9
Парамедианная	-	1	1	-	2
Диффузная	-	1	1	-	2
Медианно-парамедианная	4	4	14	1	23
Медианно-фораменальная	1	1	3	1	6
Итого пациентов	7	9	22	4	42

Анализируя параметры грыж в начальном периоде комплексной терапии, можно выделить следующие основные их особенности:

- общее количество грыж превышает число пациентов, т. е. на каждого пациента приходится около 1,4 грыжи;
- средний размер грыжи составляет 0,59 см;
- высота МПД снижена в среднем у всех пациентов;
- протрузии МПД определяются у 30 человек;
- количество пациентов со стенозом позвоночного канала составляет 21 человек.

Структура грыж по их распространенности у спортсменов основной группы, занимающихся различными видами спорта, приведена в таблице 4.

По результатам МРТ, проведенных у 24 человек после окончания комплексного лечения, выявлено:

- уменьшение размеров грыжи МПД на 0,5–2 мм – у 16 (66,7%) пациентов;
- уменьшение размеров протрузии МПД на 1–2 мм – у 16 (66,7%) пациентов;
- увеличение высоты МПД – у 17 (70,8%) пациентов.

Данные повторного МРТ-обследования подтверждают динамику изменения интенсивности боли по ВАШ, а также регрессом неврологической симптоматики.

На рисунках 4 и 5 представлен пример уменьшения размеров экструзии МПД у пациентки, относящейся к группе спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта, по результатам МРТ-исследования.

Таким образом, пролапс грыжи МПД L₄ – L₅ в результате лечения уменьшился в размерах на 40%, а МПД L₅ – S₁ на 17%.

У пациентов основной группы на 3–4-й день терапии отмечалось уменьшение болезненности при пальпации паравертебральных болевых зон, расширение двигательного режима, снижение выраженности симптомов натяжения. К 21-му дню отмечалась нормализация мышечного тонуса, значительное увеличение объема движений в пояснично-крестцовом отделе, практически полный

Рисунок 4. Медианно-парамедианная билатеральная грыжа (экструзия)

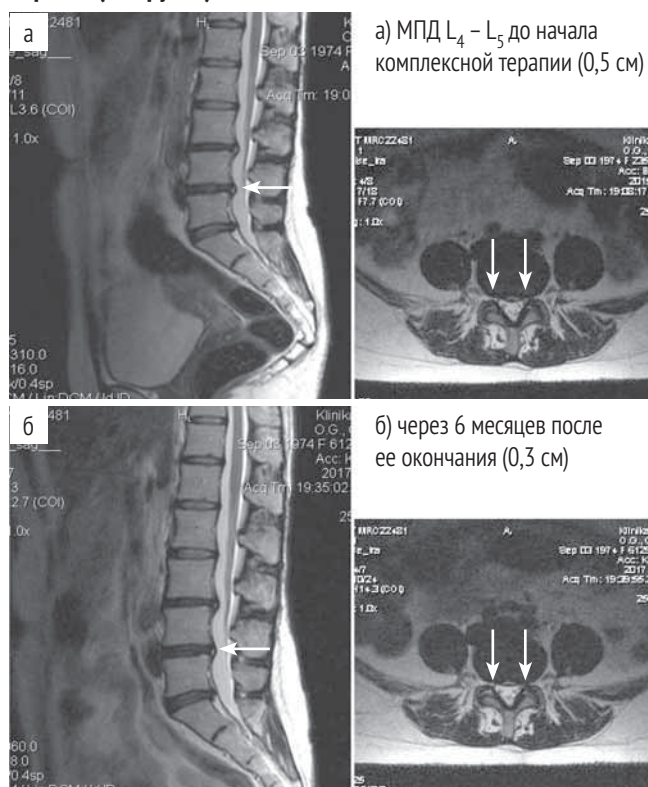
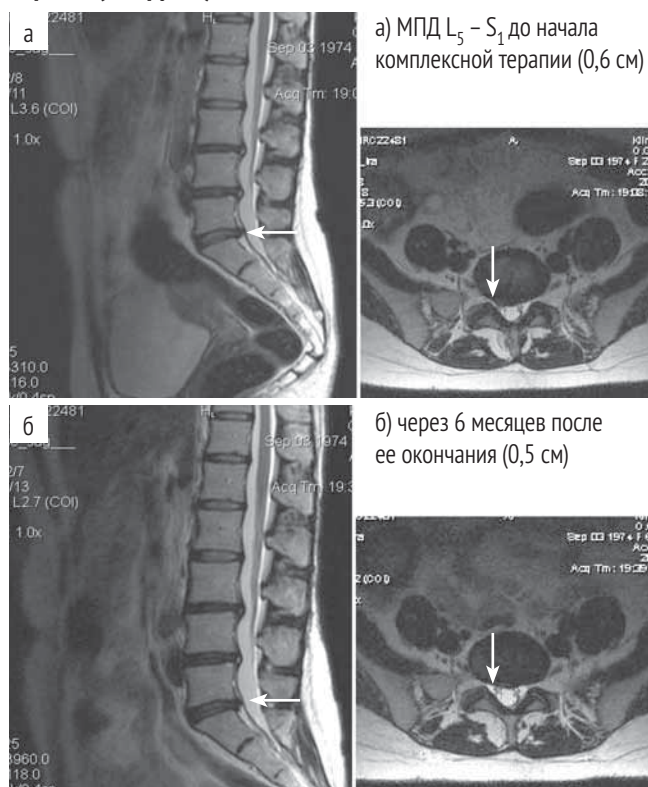


Рисунок 5. Медианно-парамедианная правосторонняя грыжа (экструзия)



регресс симптомов натяжения. К концу лечения определялось улучшение рефлекторной функции и нормализация нарушений чувствительной сферы.

Данный эффект подтверждается морфологическими (структурными) изменениями в МПД, а именно уменьшением размеров грыжи МПД у 66,7% пациентов, уменьшением размеров протрузии МПД у 66,7% пациентов и увеличением высоты МПД у 70,8% пациентов

Полученные нами данные о регрессе жалоб пациентов и неврологической симптоматики в определенной степени согласуются с данными, полученными А.Е. Барулиным и О.В. Курушиной [8].

В группе сравнения болезненность паравертебральных зон, ограничение подвижности, регресс симптомов натяжения сохранялись значительно дольше, в среднем до 11–12 дней. Некоторым пациентам приходилось назначать повторно НПВС, препараты для купирования нейропатической боли, инъекции гормонов.

После проведенного комплексного лечения при соблюдении всех рекомендаций по двигательному режиму и регулярным занятиям ЛФК полученный эффект сохранялся у большинства пациентов в течение полугода и более, что говорит о высокой эффективности комбинации «паравертебральное введение Хондрогарда + вытяжение пояснично-крестцового отдела позвоночника». Многие спортсмены в дальнейшем (через год) обращались для проведения подобного (но менее интенсивного) курса лечения с профилактической целью. И лишь несколько человек были вынуждены прекратить регулярные занятия спортом.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение комплексного лечения «Хондрогард + вытяжение пояснично-крестцового отдела позвоночника» при лечении дискогенных радикулопатий у спортсменов показало высокую эффективность, которая основывается на следующих результатах проведенного исследования:

■ по субъективным данным – положительная динамика регрессии интенсивности болевого синдрома по ВАШ у пациентов основной группы в отличие от пациентов группы сравнения;

■ по данным объективного неврологического обследования – укорочение сроков нетрудоспособности, более ранний и более выраженный регресс неврологической симптоматики у пациентов основной группы в отличие от пациентов группы сравнения.

2. Выявлен синергический эффект при одновременном паравертебральном применении Хондрогарда и процедуры вытяжения пояснично-крестцового отдела позвоночника, что следует считать одним из механизмов эффективности лечебного процесса. Данный эффект подтверждается морфологическими (структурными) изменениями в МПД, а именно уменьшением

размеров грыжи МПД у 66,7% пациентов, уменьшением размеров протрузии МПД у 66,7% пациентов и увеличением высоты МПД у 70,8% пациентов.

3. Целесообразно рекомендовать применение комплекса лечения «паравертебральное введение препарата Хондрогард + вытяжение пояснично-крестцового отдела позвоночника» по следующей схеме:

■ паравертебральное введение Хондрогарда в зоне проекции ПДС, пораженного грыжей МПД, в дозе 2 мл/200 мг на 2 мл 2% лидокаина через день, поочередно справа и слева, общим числом 20 инъекций;

■ вытяжение пояснично-крестцового отдела позвоночника на тракционном столе «Ормед-профессионал» в прерывистом (интермиттирующем) режиме общим числом 20–25 сеансов. Первые 15 процедур ежедневно, последующие через день. Продолжительность процедур и нагрузки наращивать в зависимости от клинико-морфологических особенностей заболевания, конституциональных данных пациента и отклика на переносимую нагрузку до достижения максимально запланированной величины – 40–55 кг. В течение последних 3 процедур силу действия нагрузки плавно снижать. В активной фазе удержание рекомендовано проводить от 50 до 70 сек, в пассивной фазе – от 15 до 30 сек;

■ с целью нормализации тонуса мышц спины и снятия защитных мышечных блоков по окончании вытяжения пояснично-крестцового отдела позвоночника проводить пациенту в течение 20 мин паравертебральный вибромассаж с помощью роликов-массажеров;

■ корсетировать пациента не менее чем на 2 ч после проведения процедуры в течение всего периода лечения с последующим плавным «уходом» от корсетирования и переводом пациента к регулярным занятиям лечебной гимнастикой.



ЛИТЕРАТУРА

1. Жулев Н.М., Лобзин В.С., Бадзгардзе Ю.Д. Мануальная и рефлекторная терапия в вертеброневрологии (Руководство для врачей). СПб., 1992, 12.
2. Тляшева Л.Г., Кук И.И., Соломатина Н.В., Черкасова В.Г. Метод силовой кинезитерапии в реабилитации спортсменов с грыжами межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника: опыт применения. Материалы II Всероссийского конгресса с международным участием «Медицина для спорта», 2012: 171–172.
3. Васильева И.В. Дегенеративно-дистрофические изменения тканей позвоночника у спортсменов. Материалы I Всероссийского конгресса с международным участием «Медицина для спорта», 2011: 85–88.
4. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/farmakoterapiya/Opyt_primeneniya_Nemuleksa_i_Hondrogarda_v_ambulatornoy_praktike_pri_lechenii_dorsopatii/#ixzz4JN8UpUeb.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Хондрогард.
6. Наминов В.Л., Ромашин О.В., Тузанов К.Ф., Кулагин М.С. Анатомо-биомеханические особенности, методика обследования, синдромология дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, основные приемы тракционной терапии. Методические рекомендации. М., 2001: 6–7.
7. Гиниятуллин М.Н. Аппараты механотерапии при нарушении функций позвоночника в спорте. *Лечебная физкультура и спортивная медицина. Научно-практический журнал*, 2017, 1(139): 59.
8. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. Волгоградский государственный медицинский университет. *Трудный пациент*, 2014, 3: 10.

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартроза и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия¹:**
интермиттирующая схема
парентеральными формами
хондроитина сульфата
и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия²:**
пероральный глюкозамина сульфат
в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



• ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



• СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Раствор для внутримышечного введения №5
(5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора
для приема внутрь 1,5г №20

ЛСР-009268/09



Для медицинских
и фармацевтических конференций

Реклама

1 - М.И. Удовика «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов», РМЖ, 2017 № 7

2 - В.В. Бадюкин, «Сустагард Арто - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, № 19

ДЕПРЕССИЯ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ:

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОРТИОКСЕТИНА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье представлен опыт использования нового антидепрессанта с прокогнитивным действием вортиоксетина. Была показана высокая приверженность терапии. Препарат эффективно купирует депрессию, улучшает когнитивные функции у неврологических пациентов и, по-видимому, обладает противоболевым действием.

Ключевые слова: депрессия, вортиоксетин, когнитивные нарушения, головная боль.

Y.E. AZIMOVA, PhD in medicine

University Headache Clinic, Moscow

DEPRESSION AND COGNITIVE DISTURBANCES: EXPERIENCE OF VORTIOXETINE USE IN NEUROLOGIC PRACTICE

The article provides an experience of use of the new antidepressant with the precognitive action – Vortioxetine. High therapy compliance was demonstrated. The drug is effective in relief of depression, improves cognitive functions in neurologic patients and presumably has pain-killing action.

Keywords: depression, Vortioxetine, cognitive disturbances, headache.

В настоящее время современные взгляды на концепцию депрессии существенно изменились. Так, существует все больше данных, что депрессия – это континуум, распространяющийся от чувства печали как варианта нормы до патологической, тяжелой депрессии [12]. Другим аспектом депрессии, привлекающим внимание практикующих врачей, является когнитивная дисфункция в рамках депрессии. Когнитивные нарушения – синдром, являющийся «спутником» депрессии, при этом существует две принципиально различные клинические ситуации сочетания депрессии и когнитивных нарушений [1]:

1. Депрессия как один из первых симптомов нейродегенеративного заболевания (болезнь Альцгеймера) или хронической ишемии мозга.
2. Когнитивная дисфункция в рамках депрессивного эпизода.

Дифференциальная диагностика депрессии как симптома нейродегенеративного заболевания и депрессивного эпизода, сопровождающегося когнитивной дисфункцией, может быть затруднительной. Так, когнитивные нарушения в рамках депрессии являются нейродинамическими (снижение концентрации внимания, работоспособности, трудности при выполнении нескольких дел одновременно, нарушение исполнительных функций). Начало заболевания в молодом возрасте, отсутствуют факторы риска цереброваскулярных заболеваний. При депрессии начало когнитивной дисфункции совпадает по времени с развитием других симптомов депрессивного эпизода. С повторными эпизодами депрессии когнитивная дисфункция нарастает. Когнитивная дисфункция при лечении депрессии полностью обратима [4, 6].

При нейродегенеративных заболеваниях когнитивные расстройства зависят от типа этого заболевания –

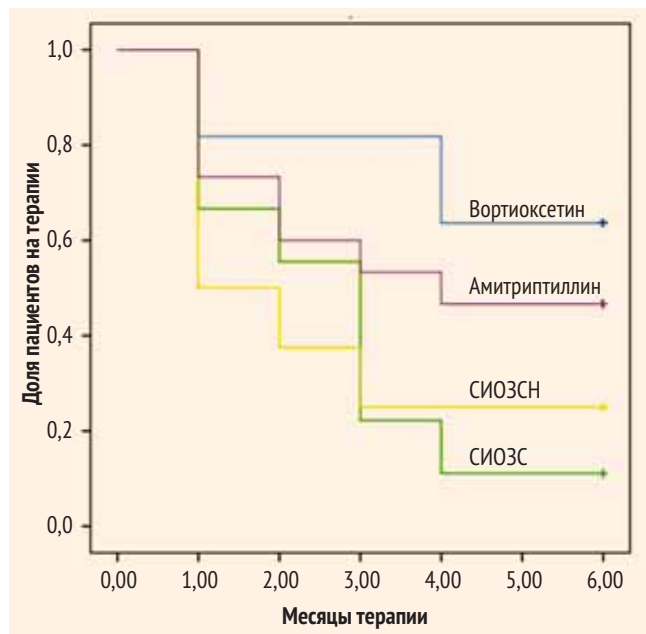
амнестический, с множественной когнитивной недостаточностью, с нарушением одной из когнитивных функций. Со временем когнитивные нарушения прогрессируют в нейродегенеративное заболевание или сосудистую деменцию. При нарастании когнитивного дефицита и потерей критики выраженность депрессии уменьшается. Начало заболевания отмечается у лиц старшего возраста, как правило, страдающих цереброваскулярными заболеваниями [1, 10].

Когнитивные нарушения – синдром, являющийся «спутником» депрессии, при этом существует две принципиально различные клинические ситуации сочетания депрессии и когнитивных нарушений

Обсуждается несколько механизмов развития когнитивной дисфункции при депрессии, прежде всего влияния дефицита моноаминов на нейротрансмиссию, в частности холинергических нейронов, обеспечивающих процессы памяти. Существуют исследования, что при длительно существующей депрессии отмечается атрофия ключевой структуры, отвечающей за память, гиппокампа. Когнитивные нарушения и депрессию также можно объяснить дисфункцией общих путей нейрональных кругов [9].

В настоящее время стал доступен новый антидепрессант из группы препаратов с мультимодальным действием вортиоксетин. Вортиоксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина, агонистом 5HT1A серотониновых рецепторов, частичным агонистом 5HT1B-рецепторов, антагонистом 5HT1D-, 5HT3- и 5HT7-рецепторов, модулируя тем самым нейротрансмиссию в

Рисунок 1. Приверженность 6-месячному курсу терапии антидепрессантами различных групп (анализ выживаемости Каплан – Майера)



нескольких системах, прежде всего серотонинергическую, но также норадренергическую и дофаминергическую. За счет мультимодальной фармакологической активности вортиоксетин обладает выраженным антидепрессивным эффектом с высокой скоростью наступления эффекта, высокой степенью безопасности, а также прямым прокогнитивным действием. Вортиоксетин в дозе 10 и 20 мг показал эффективность, статистически значимо превосходящую таковую у плацебо, при этом достоверные различия отмечаются уже на первой неделе [8, 11], вортиоксетин в дозе 5 и 10 мг сопоставим по эффективности с 225 мг венлафаксина [2].

Опыт применения препарата вортиоксетин только накапливается. В Университетской клинике головной боли (Москва) в период с мая 2016 по ноябрь 2016 г. терапию депрессии препаратом Вортиоксетин получали 24 пациента. Средний возраст пациентов $44,5 \pm 13,7$ лет, 7 мужчин и 17 женщин. Среди неврологических заболеваний, с которыми пациенты обращались в клинику, можно отметить хроническую или частую эпизодическую мигрень у 8 пациентов, хроническую головную боль напряжения у 6 пациентов, панические атаки у 6 пациентов, хроническую ишемию мозга у 4 пациентов.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

Для оценки приверженности терапии мы сравнили сроки лечения у 24 пациентов, принимавших вортиоксетин (10 мг/сут), у 22 пациентов, принимавших препарат группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин), 18 пациентов, принимавших препарат груп-

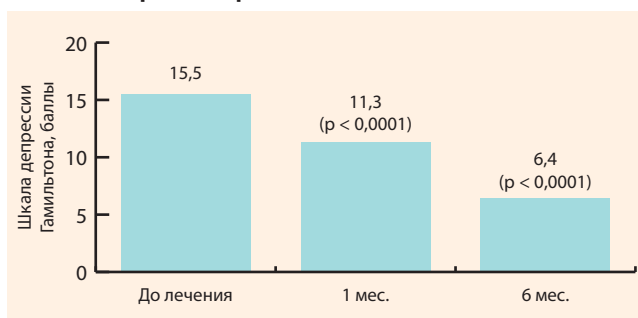
пы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (пароксетин, флуоксетин, флувоксамин) и 28 пациентов, принимавших трициклический антидепрессант (ТЦА) амитриптилин (рис. 1). Проводился анализ выживаемости Каплан – Маейра. Из рисунка 1 видно, что в первый месяц наибольшее число пациентов отказывается от приема СИОЗСН (50%) и СИОЗС (35%), что может быть связано с развитием нежелательных явлений и отсроченным наступлением клинического эффекта. Среди пациентов, принимавших вортиоксетин, после первого месяца лечения продолжили лечение 81% пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата и очевидном для пациента эффекте. Высокая приверженность отмечается и при приеме амитриптилина в первый месяц терапии (74% пациентов), что связано с особенностями использования препарата в популяции неврологических пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, а также возможностью медленного наращивания дозировки. Вместе с тем к концу 6 месяца приверженными терапии амитриптилина остаются лишь 50% пациентов, что в первую очередь связано с набором лишнего веса. К концу 6 месяца приверженными терапии вортиоксетином остаются более 63% пациентов. «Пик» отказа от терапии отмечается на 4 месяце, когда пациенты ощущают стойкий регресс симптомов депрессии и прекращают дальнейший прием вортиоксетина. Таким образом, пациенты, принимавшие вортиоксетин, характеризуются высокой приверженностью терапии, что связано с хорошей переносимостью и быстро развивающимся клиническим эффектом.

ЭФФЕКТ ВОРТИОКСЕТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты, получавшие вортиоксетин, характеризовались наличием депрессивного эпизода легкой или умеренной степени тяжести. Оценка депрессии проводилась при помощи шкалы Гамильтона (рис. 2) [5].

Статистически значимая редукция симптомов депрессии отмечается уже после первого месяца приема вортиоксетина. Важно отметить, что пациенты субъективно

Рисунок 2. Динамика уровня депрессии, оцененной по шкале Гамильтона, до начала лечения, через 1 и 6 месяцев терапии вортиоксетином



отмечали улучшение состояния уже после первой недели приема препарата. К 6 месяцу депрессия полностью регрессирует у 70,8% пациентов (17 человек), получавших вортиоксетин. Можно отметить эффективность вортиоксетина в отношении всех жалоб – «эквивалентов депрессии», с которыми пациенты обращаются к неврологу – улучшение качества ночного сна, уменьшение болевых и соматических симптомов, снижение выраженности астении и когнитивной дисфункции. Важным аспектом является уменьшение выраженности симптомов ипохондрии и формирование рационального осознания заболевания на фоне приема вортиоксетина, что позволяет пациентам использовать активные копинг-стратегии для преодоления дистресса (табл. 1).

При нейродегенеративных заболеваниях когнитивные расстройства зависят от типа этого заболевания – амнестический, с множественной когнитивной недостаточностью, с нарушением одной из когнитивных функций

Подшкалы «ажитация», «суицидальные намерения», «деперсонализация и дереализация», «параноидальные симптомы» и «обсессивно-компульсивные симптомы» не учитывались, так как при положительном ответе пациент направлялся на консультацию психиатра.

Динамика по всем показателям статистически значима ($p < 0,05$).

ВЛИЯНИЕ ВОРТИОКСЕТИНА НА ТЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

До начала терапии вортиоксетином хроническая или частая эпизодическая мигрень отмечалась у 8 пациентов, хроническая головная боль напряжения у 6 пациентов, панические атаки у 6 пациентов, хроническая ишемия мозга у 4 пациентов. Частота дней с головной болью у пациентов, страдающих мигренью, снизилась от $22,3 \pm 2,4$ (перед началом лечения) до $10,7 \pm 1,6$ (к 6 месяцу терапии), $p = 0,001$. Частота дней с головной болью у пациентов, страдающих хронической головной болью напряжения, снизилась от $27,5 \pm 1,8$ (перед началом лечения) до $19,4 \pm 1,5$ (к 6 месяцу терапии), $p = 0,01$. Частота панических атак у пациентов, принимавших вортиоксетин, до начала терапии составляла $1,4 \pm 0,3$ приступа в день. К 6 месяцу ремиссия была достигнута у всех 6 пациентов.

ВЛИЯНИЕ ВОРТИОКСЕТИНА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Исследование когнитивной дисфункции в рамках депрессии привлекает все большее внимание. Симптомы когнитивной дисфункции включены в критерии депрессии как в классификации МКБ-10 (нарушение концентрации внимания), так и DSM-V (нарушение концентрации внимания, трудности принятия решения, психомоторная заторможенность) [3, 13].

Распространенность когнитивных нарушений среди пациентов, страдающих депрессией, высока: умеренная когнитивная дисфункция отмечается у 27% пациентов, тяжелая – у 13% (среди здоровых умеренная когнитивная дисфункция встречается в 2%, тяжелая когнитивная дисфункция не отмечается) [7]. Среди пациентов с депрессией, обращающихся к неврологу, распространенность когнитивной дисфункции, по-видимому, еще выше. Среди 24 пациентов, получавших вортиоксетин, до начала терапии симптомы когнитивной дисфункции отмечали 83,3% пациентов (20 человек), 45,8% (11 человек) активно предъявляли жалобы. Все 20 пациентов отмечали снижение концентрации внимания (потеря нити разговора, трудности сосредоточения, ощущение «затуманенности» мозга), снижение памяти (трудности запоминания, забывчивость, трудности счета), снижение психомоторной скорости (заторможенность, усталость, сонливость), нарушения исполнительных функций (трудности выполнения

Таблица 1. Динамика симптомов депрессии (шкала Гамильтона) на фоне терапии препаратом вортиоксетин

Симптом	До начала терапии, выраженность, баллы	Через 1 месяц лечения, выраженность, баллы	Через 6 мес, выраженность, баллы
Депрессивное настроение	$2,4 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,1$
Чувство вины	$1,6 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$	0
Ранняя бессонница	$1,7 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$
Средняя бессонница	$1,1 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$
Поздняя бессонница	$1,3 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,1$
Работоспособность	$3,2 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$	0
Заторможенность	$1,2 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	0
Психическая тревога	$1,5 \pm 0,3$	0	0
Соматическая тревога	$1,8 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,1$	0
ЖКТ-симптомы	$0,8 \pm 0,2$	0	0
Общие соматические симптомы	$1,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	0
Генитальные нарушения	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$	0
Ипохондрия	$2,3 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$
Потеря веса	$0,3 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	0
Осознание болезни	$0,4 \pm 0,1$	0	0
Суточные колебания	$0,8 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$	0

сложных задач, потеря уверенности в себе). На фоне лечения вортиоксетином все 20 пациентов субъективно ощутили улучшение когнитивных функций («ушел туман из головы»), улучшилось запоминание, концентрация внимания, уменьшилась рассеянность). Эффект наступал на первом месяце.

Субъективное улучшение когнитивных функций подтверждалось данными объективного теста (DSST, Digit Symbol Substitution Test – тест замены цифровых символов) (табл. 2). Поскольку у 4 пациентов с хронической ишемией мозга когнитивные нарушения могут иметь органическую природу, то результаты нейропсихологического тестирования представлены по 20 пациентам молодого и среднего возраста.

Таблица 2. Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов, принимавших вортиоксетин, до начала терапии, через 1 и 6 месяцев

Шкала	До лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
DSST, время, сек	280,3 ± 119,6	224,4 ± 92,7*	134,6 ± 82,2*
DSST, количество ошибок	4,8 ± 1,2	1,2 ± 0,7*	0,8 ± 0,2*

* - $p < 0,05$, различия по сравнению с предыдущим визитом.

Таким образом, вортиоксетин обладает свойством улучшать когнитивные функции как субъективно, так и по данным объективных тестов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вортиоксетин – новый препарат группы антидепрессантов с мультимодальным действием, который характеризуется быстрым наступлением выраженного клинического эффекта, высокой степенью безопасности, а также

способностью улучшать когнитивные функции. Нами было проведено наблюдательное исследование – опыт применения препарата вортиоксетин у небольшой популяции неврологических пациентов с коморбидным депрессивным эпизодом. Работа имеет ряд ограничений (небольшая выборка, отсутствие плацебо-контроля), тем не менее удалось выявить некоторые особенности использования препарата в неврологической практике.

Распространенность когнитивных нарушений среди пациентов, страдающих депрессией, высока: умеренная когнитивная дисфункция отмечается у 27% пациентов, тяжелая – у 13% (среди здоровых умеренная когнитивная дисфункция встречается в 2%, тяжелая когнитивная дисфункция не отмечается)

Данное наблюдение позволило выявить высокую приерженность терапии препаратом вортиоксетин пациентов, обратившихся к неврологу. Вортиоксетин уменьшал симптомы депрессии уже в течение первого месяца. Важно отметить положительный эффект вортиоксетаина для улучшения ипохондрических симптомов, а также формирования адекватного отношения пациента к болезни, что является безусловным преимуществом препарата. Возможно, эти эффекты реализуются за счет опосредованного модулирования дофаминергической системы препаратом вортиоксетин.

Первый опыт использования вортиоксетаина показал, что на фоне приема препарата становятся реже приступы мигрени и головной боли напряжения. Возможное противоболевое действие вортиоксетаина должно быть предметом дальнейшего изучения.

Вортиоксетин обладает несомненным прокогнитивным эффектом, что удовлетворяет потребностям неврологических пациентов, имеющих коморбидную депрессию, 83% которых отмечают когнитивную дисфункцию.



ЛИТЕРАТУРА

- Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert BN. Assessment of late life depression. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3): 164-74.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(5): 589-600.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- Fehnel SE, Forsyth BH, DiBenedetti DB, et al. Patient-centered assessment of cognitive symptoms of depression. *CNS Spectr*, 2016, 21(1): 43-52.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23: 56-62.
- Helman AM, Murphy MP. Vascular cognitive impairment: Modeling a critical neurologic disease in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*, 2015. S0925-4439(15)00363-4.
- Iverson GL, Lam RW. Rapid screening for perceived cognitive impairment in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 2013, 25(2): 135-40.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27(4): 215-23.
- Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry*, 2014, 59(12): 649-54.
- Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(3): 353-6.
- McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(10): 1557-67.
- Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ*, 1992, 305: 1198-202.
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorder: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. F10-F19.

ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В данной статье представлен обзор по эффективности и безопасности трех таблетированных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, которые зарегистрированы на территории Российской Федерации: терифлуномид, диметилфумарат, финголимод.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терифлуномид, диметилфумарат, финголимод.

E.V. POPOVA, A.N. BOYKO, E.I. GUSEV

Russian National Research Medical University

ORAL DRUGS FOR PATHOGENETIC TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

This article presents a review of the efficacy and safety of three oral drugs for multiple sclerosis, which are registered in the Russian Federation: teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimod.

Keywords: multiple sclerosis, teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimod.

Рассеянный склероз (РС) в настоящее время занимает одну из ведущих позиций в мире среди причин инвалидизации людей молодого, трудоспособного возраста. Несмотря на то что патогенез данного заболевания до сих пор до конца не изучен, начиная с 90-х годов прошлого столетия начали активно применяться препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Данная группа препаратов позволяет контролировать патологические процессы при РС, что проявляется в снижении рисков развития обострений и радиологической активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Достаточно большой опыт применения к настоящему времени имеется в отношении препаратов глатирамера ацетат и бета-интерферона, которые относятся к инъекционным препаратам первой линии ПИТРС. Проведенные дорегистрационные клинические исследования и полученный опыт в рутинной практике позволяют говорить об эффективности примерно в 30% случаев и хорошем спектре безопасности при длительном их применении. Однако путь введения данной группы препаратов не позволяет соблюдать высокую приверженность при длительном применении, что, безусловно, является неотъемлемой частью успешной терапии РС [1]. В связи с этим разрабатываются новые препараты с более удобным способом применения, например таблетированные ПИТРС. К настоящему времени на территории Российской Федерации зарегистрировано три таблетированных препарата для лечения РС: терифлуномид, диметилфумарат (ДМФ) и финголимод.

Терифлуномид – это активный метаболит лефлуномида, который уже достаточно долгое время применяется для лечения ревматоидного артрита. Препарат применяется per os, независимо от приема пищи, и уже через 1–4 ч после первого приема отмечается максимальная концентрация в плазме [2]. Иммуномодулирующий эффект препарата реализуется за счет ингибирования ключевого

митохондриального фермента синтеза пиримидина (дегидрооротатдегидрогеназы) в активированных, быстроделющихся клетках Т- и В-лимфоцитах, что приводит к замедлению их клонального роста и уменьшению выраженности аутоиммунной воспалительной реакции. Препарат терифлуномид блокирует образование пиримидина только через дегидрооротатдегидрогеназу, поэтому защитные иммунные реакции в отношении инфекционных и онкологических процессов в организме сохраняются [3,4].

В ходе первых исследований препарата II фазы, которые стартовали в 2003 г. (проводилось сравнение препарата с плацебо и с высокодозным бета-интерфероном-1a (ВИФН-1a)), была выявлена эффективность и безопасность препарата терифлуномид, что послужило поводом для проведения дальнейших исследований [5–9]. В 2011 г. были опубликованы результаты III фазы (TEMSO), в ходе которого лечение было проведено 1 088 пациентам (91% с РРС и 9% с ВРС) препаратом терифлуномид (в дозировке 7 мг или 14 мг) и плацебо [7]. В группе терифлуномид 14 мг отмечалось достоверное снижение частоты обострений на 31,5% в сравнении с другими группами ($p < 0,001$), а также было выявлено значимое замедление прогрессирования инвалидизации для дозировки 14 мг ($p = 0,03$). Клиническая эффективность была также подтверждена и данными МРТ-исследований. В продолженном пятилетнем исследовании все пациенты из группы плацебо были переведены на активный препарат, было отмечено, что ежегодная частота обострений оставалась низкой на протяжении 5 лет во всех группах наблюдения. В другом исследовании III фазы (TOWER), где приняло участие 1 169 пациентов с ремиттирующим РС (РРС), было подтверждено достоверное влияние препарата в обеих дозировках на частоту обострений РС (в группе терифлуномида 14 мг снижение на 36,3%, $p < 0,001$), а также отмечалось значимое замедление прогрессирования необратимой инвалидизации по сравнению с плацебо в группе

терифлуномида 14 мг на 31,5% ($p = 0,0042$) [8]. В последующем были опубликованы и результаты исследования III фазы TENERE, где в качестве препарата сравнения был использован высокодозный БИФН-1а 44 мкг 3 раза в неделю подкожно – различий между группами пациентов по частоте обострений выявлено не было, но процент пациентов, прекративших терапию, был ниже, а удовлетворенность лечением выше у больных, получавших терифлуномид, по отношению к группе сравнения [9].

Несмотря на то что патогенез до сих пор до конца не изучен, начиная с 90-х годов прошлого столетия начали активно применяться препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

В ходе проведенных исследований как II фазы, так и III фазы было отмечено, что препарат имеет достаточно хороший спектр переносимости [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были расстройства легкой либо средней степени со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде тошноты и диареи, которые исчезали в течение первых 3 месяцев от начала терапии без применения специфического лечения. Также было отмечено достаточно частое повышение печеночных трансаминаз (наиболее часто регистрировалось бессимптомное повышение уровня АЛТ). В исследовании TEMSO было отмечено, что и при приеме 7 мг (11,4%) и при приеме 14 мг (15,2%) препарата терифлуномид происходит истончение волосяного покрова, что в 1% случаев и послужило причиной самостоятельного прекращения приема препарата пациентами. У большей части пациентов на фоне непрерывной терапии препаратом терифлуномид ускоренное выпадение волос самопроизвольно прекращается через 3–6 месяцев после начала лечения. Механизм развития данного нежелательного явления на фоне приема препарата терифлуномид аналогичен таковому при стрессе, состоянию после родов и других транзиторных состояниях, когда происходит именно ускоренное выпадение зрелых волос в фазу покоя, а не молодых волос в фазу роста [11]. Также важно отметить, что в ходе проведенных всех исследований частота злокачественных новообразований и серьезных инфекций была сопоставима с группами сравнения.

Диметилфумарат – липофильный эфир фумаровой кислоты, который после перорального употребления достаточно быстро метаболизируется под действием кишечных эстераз в активный метаболит монометилфумарат (ММФ) [12]. После первого приема препарата пик концентрации в крови ММФ отмечается через 2–2,5 ч, а при прекращении приема через 2–5,5 ч идет снижение концентрации препарата в крови уже на 40%. Более медленное нарастание концентрации отмечено при совместном приеме пищи с высоким содержанием жиров. ДМФ имеет иммуномодулирующее и антиоксидантное действия, а также оказывает плейотропный эффект [13]. Иммуномодулирующее действие препарата в основном

связано с индукцией перехода от провоспалительного Th1 к противовоспалительному Th2-цитокинному паттерну [14]. ДМФ влияет на фенотип лимфоцитов, что приводит к уменьшению клеток памяти [15]. Снижение абсолютного количества лимфоцитов примерно на 1/3 достигается в основном за счет снижения количества CD8+ и CD19+ клеток [16].

В ходе первых исследований препарата у пациентов с РРС, которые были опубликованы в 2006 г., было выявлено значимое снижение частоты обострений, а также уменьшение количества и объема активных очагов демиелинизации [17]. В последующем было проведено исследование препарата на более широкой выборке пациентов с РРС – плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование IIb фазы ДМФ в дозировке 240 мг 3 раза в день. В ходе данного исследования было выявлено достоверное снижение средней частоты обострений по сравнению с плацебо на 32% и достоверное снижение активности заболевания по данным МРТ на 69% (в том числе на 48% снизилось количество новых гиперинтенсивных очагов в Т2-режиме и на 53% новых гипоинтенсивных очагов в Т1-режиме) [18]. Также проведены были двухлетние исследования III фазы – сравнивали эффективность двух дозировок ДМФ (720 мг и 480 мг в сутки) в сравнении с плацебо (DEFINE) и с плацебо и глатирамером ацетат (CONFIRM) [16,19]. В результате этих двух исследований было отмечено достоверное снижение частоты обострений, увеличение времени до первого обострения и увеличение количества больных РРС без обострений на протяжении двух лет наблюдения, достоверное замедление времени до подтвержденного прогрессирования инвалидности, достоверное снижение количества и Т1-гипоинтенсивных контрастнакапливающих очагов и Т2-гиперинтенсивных очагов.

К настоящему времени на территории Российской Федерации зарегистрировано три таблетированных препарата для лечения РС: терифлуномид, диметилфумарат (ДМФ) и финголимод

Ряд проведенных исследований показал достаточно хороший уровень безопасности терапии ДМФ. К наиболее частым побочным эффектам относят чувство «приливов», жжения, «горения» на лице и других участках кожи, которые регистрировались у 35% пациентов в начале терапии, что связано с непосредственным механизмом действия препарата, а именно он относится к простагландин-опосредованным реакциям, вероятность развития которых возможно снизить при помощи аспирина [16, 19, 20]. Со стороны ЖКТ также часто регистрировались в начале терапии расстройства в виде диареи, тошноты, боли в эпигастрии и рвота, которые при длительной терапии снижались. Особого внимания требуют данные в отношении показателей лейкоцитарной формулы крови, а именно в 4–7% случаев отмечалась 3-я степень токсичности снижения уровня лимфоцитов – менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

[21]. Такая длительная лимфопения на фоне приема ДМФ повышает риски развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в связи с чем в настоящее время общепринятым является проведение ряда обследований, направленных на минимизацию возможных рисков – МРТ головного мозга перед началом терапии (как исходное исследование для сравнения в последующем при подозрении на ПМЛ); общий анализ крови перед началом терапии и каждые 3 месяца в последующем для отслеживания количества лимфоцитов; в случае развития лимфопении 3-й степени токсичности (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) следует отменить терапию ДМФ и отслеживать показатель до его восстановления.

В исследовании FREEDOMS финголимод продемонстрировал достоверное снижение частоты рецидивов и снижение темпов прогрессирования инвалидизации, а также уменьшение признаков воспалительной активности в центральной нервной системе

Финголимод – пероральный препарат, модулирующий рецепторы сфингозин-1-фосфата различных тканей организма. Действие препарата в значительной степени основано на супрессии ответа рецептора S1P в иммунной и центральной нервной системе, что приводит к обратной секвестрации соотношения CD4+ и CD8+ положительных Т- и В-лимфоцитов крови и селезенки в лимфоузлы и пейеровы бляшки, не влияя при этом на функциональные свойства этих клеток. Финголимод действует как агонист рецептора S1P1 на лимфоцитах, вызывая их интернализацию, в результате чего развивается невосприимчивость лимфоцитов к S1P, лишая их облигаторного сигнала для выделения из лимфоидных органов и рецир-

куляции к очагам воспаления. Все это приводит к тому, что аутоагрессивные Т-лимфоциты остаются «фиксированными» в лимфатических узлах и, как следствие, отмечается снижение активности воспалительного процесса в тканях органов-мишеней (при РС – в тканях центральной нервной системы).

Препарат финголимод продемонстрировал свою эффективность по всем клиническим и инструментальным показателям активности заболевания как по сравнению с плацебо (FREEDOMS), так и по сравнению с активным контролем – бета-интерферон-1a (TRANSFORMS) [22, 23]. В исследовании FREEDOMS финголимод продемонстрировал достоверное снижение частоты рецидивов и снижение темпов прогрессирования инвалидизации, а также уменьшение признаков воспалительной активности в центральной нервной системе. В исследовании TRANSFORMS пациенты находились на более длительной терапии препаратом финголимод и было отмечено существенное снижение частоты рецидивов при длительном применении по сравнению с интерфероном бета-1a, а также достоверное снижение признаков активности заболевания по данным МРТ головного мозга. Также проводилось изучение влияния препарата финголимод и на атрофию головного мозга, что в настоящее время является перспективным параметром оценки нейропротективного эффекта и одним из лучших прогностических МРТ-параметров в моделях прогрессирования инвалидности при РС. Известно, что атрофия головного мозга у больных РС начинает развиваться уже на стадиях и продолжается на протяжении всего заболевания у большинства пациентов. Препарат финголимод позволяет значительно снизить скорость атрофии головного мозга как по сравнению с плацебо, так и в сравнении с бета-интерфероном.

В ходе проведенных крупномасштабных многоцентровых клинических исследований был изучен и профиль безопасности препарата финголимод. Общая

ПАССИВНОЕ КУРЕНИЕ ПРОВОЦИРУЕТ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Воздействие табака в раннем детстве еще более увеличивает этот риск. Результаты исследования, представленного на ежегодной конференции Европейского конгресса ревматологов EULAR-2017, подтвердили связь между активным курением и риском развития ревматоидного артрита (РА). Но впервые было высказано предположение, что пассивное курение в детском возрасте значительно увеличивало этот риск у взрослых курильщиков.

Кроме того, предварительные результаты метаанализа показали, что курение связано с увеличением прогрессирования структурного повреждения позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). Это еще одна важная причина, по которой ревматологи должны побуждать своих пациентов отказаться от курения.

Чтобы проанализировать влияние активного и пассивного курения на риск развития РА, начиная с 1990 г. велось наблюдение за большим количеством женщин-добровольцев, родившихся между 1925 и 1950 годами. Женщинам были направлены 11 опросников для сбора медицинских, демографических, экологических и гормональных данных, а также диетических привычек.

Воздействие пассивного курения оценивалось по следующему вопросу: «Приходилось ли вам в детстве оставаться в прокуренной комнате?» Ответ считался положительным, если выбирались варианты «да, несколько раз» или «да, по несколько часов ежедневно».

Результаты показали, что у курильщиков, которые в детстве подвергались пассивному воздействию табака, коэффициент риска составлял 1,73, в то время как у тех, кто в детстве не оставался в прокуренной помещении, коэффициент опасности составлял 1,37. Чтобы определить связь курения с прогрессирующими нарушениями позвоночника у пациентов с АС, учеными были проанализированы все имеющиеся на данный момент исследования, которые подтвердили ее.

«Курение является основным фактором риска не только для восприимчивости к болезням, но также и для ухудшения состояния у пациентов с АС», – сказал ведущий автор исследования Сервет Аккар (Servet Akar) из Университета Катип Целеби в Измире (Izmir Katip Celebi University). – Усилия ревматологов должны быть направлены на то, чтобы побудить своих пациентов с АС отказаться от курения, поскольку это может существенно повлиять на качество жизни в будущем».



частота нежелательных явлений, требующих отмены терапии, и частота серьезных нежелательных явлений были сопоставимы с таковыми на плацебо [22, 23]. Были выявлены специфические нежелательные явления,

В настоящее время общепринятой точкой зрения является то, что патогенетическое лечение при РС необходимо начинать как можно раньше с целью минимизации рисков обострений и, как следствие, инвалидизации пациентов

такие как уменьшение количества лимфоцитов и лейкоцитов (обусловлено механизмом действия препарата), преходящая брадикардия на фоне приема первой дозы (препарат финголимод является неселективным блоатором 51P-рецепторов, которые также присутствуют и в кардиомиоцитах), отек макулы. В связи с возможными рисками развития данных нежелательных явлений в настоящее время проводится мониторинг при помощи обследований: каждые три месяца на терапии контроль показателей общего анализа крови, проведение суточного мониторирования ЭКГ перед началом терапии для исключения групп риска, консультация окулиста перед

началом терапии и на фоне терапии через 3 месяца, а затем каждый год). Разработан также алгоритм мониторинга после приема первой дозы препарата финголимод, который позволяет минимизировать риски возможных кардиологических осложнений (брадикардия может способствовать повышенным рискам развития АВ-блокады) [24].

В настоящее время общепринятой точкой зрения является то, что патогенетическое лечение при РС необходимо начинать как можно раньше с целью минимизации рисков обострений и, как следствие, инвалидизации пациентов. Учитывая появившееся разнообразие ПИТРС, очень часто возникает вопрос: какой препарат какому пациенту назначить? Применение таблетированных препаратов для лечения РС, безусловно, повышает уровень приверженности к терапии, что способствует хорошей эффективности. Однако мы не должны забывать и о безопасности при длительном применении, в связи с чем для каждого препарата разработан алгоритм мониторингования с учетом спектра возможных побочных эффектов. В связи с этим врач обязан учитывать не только специфику течения заболевания у каждого конкретного больного, но и весь спектр возможной соматической патологии при выборе того или иного препарата.



ЛИТЕРАТУРА

1. Utz K, Hoog J, Wentrup A et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2014, 7(6): 263-275. doi:10.1177/1756285614555335.
2. Claussen MKorn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS – Teriflunomide. *Clinical Immunology*, 2012, 142(1): 49-56. doi:10.1016/j.clim.2011.02.011.
3. Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Experimental Neurology*, 2014, 262: 57-65. doi:10.1016/j.exp-neuro.2014.06.005.
4. Garnock-Jones K. Teriflunomide: A Review of Its Use in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 2013, 27(12): 1103-1123. doi:10.1007/s40263-013-0118-2.
5. O'Connor P, Li D, Freedman M et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*, 2006, 66(6): 894-900. doi:10.1212/01.wnl.0000203121.04509.31.
6. Confavreux C, Li D, Freedman M et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 18(9): 1278-1289. doi:10.1177/1352458512436594.
7. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011, 365(14): 1293-1303. doi:10.1056/nejmoa1014656.
8. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(3): 247-256. doi:10.1016/s1474-4422(13)70308-9.
9. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 20(6): 705-716. doi:10.1177/1352458513507821.
10. Comi G, Freedman M, Kappos L et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2016, 5: 97-104. doi:10.1016/j.msard.2015.11.006.
11. Sberghfeld HW. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2009, 76(6): 361-367. doi:10.3949/ccjm.76a.08080.
12. Litjens N, Burggraaf J, van Strijen E et al. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 58(4): 429-432. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02145.x.
13. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *Journal of Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 163. doi:10.1186/1742-2094-9-163.
14. Zoghi S, Amirghofran Z, Nikseresht A, Ashjzadeh N, Kamali-Sarvestani E, Rezaei N. Cytokine Secretion Pattern in Treatment of Lymphocytes of Multiple Sclerosis Patients with Fumaric Acid Esters. *Immunological Investigations*, 2011, 40(6): 581-596. doi:10.3109/08820139.2011.569626.
15. Longbrake E, Ramsbottom M, Cantoni C, Ghezzi L, Cross A, Piccio L. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015, doi:10.1177/1352458515608961.
16. Gold R, Kappos L, Arnold D et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012 367(12): 1098-1107. doi:10.1056/nejmoa1114287.
17. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol*, 2006, 13(6): 604-610. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01292.x.
18. MacManus D, Miller D, Kappos L et al. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2010, 258(3): 449-456. doi:10.1007/s00415-010-5777-z.
19. Fox R, Miller D, Phillips J et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12): 1087-1097. doi:10.1056/nejmoa1206328.
20. O'Gorman J, Russell H, Li J, Phillips G, Kurukulasuriya N, Viglietta V. Effect of Aspirin Pretreatment or Slow Dose Titration on Flushing and Gastrointestinal Events in Healthy Volunteers Receiving Delayed-release Dimethyl Fumarate. *Clinical Therapeutics*, 2015, 37(7): 1402-1419.e5. doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.028.
21. Berkovich R, Weiner L. Effects of dimethyl fumarate on lymphocyte subsets. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2015, 4(4): 339-341. doi:10.1016/j.msard.2015.06.002.
22. Cohen J, Barkhof F, Comi G et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(5): 402-415. doi:10.1056/nejmoa0907839.
23. Kappos L, Radue E, O'Connor P et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(5): 387-401. doi:10.1056/nejmoa0909494.
24. Попова Е.В., Ялымов А.А., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Коляк Е.В., Трактирская О.В., Хачанова Н.В., Щур С.Г. Финголимод в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: опыт применения в московском городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет*, 2014, 5: 60-62.

М.Л. ДЕРБЕНЕВА¹, к.м.н., А.Л. ГУСЕВА², к.м.н.¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В статье представлены основные дифференциально-диагностические критерии острой респираторной вирусной инфекции, острого тонзиллофарингита и острого риносинусита, приведены различия клинического течения вирусных и бактериальных форм заболеваний. Обсуждается необходимость и сроки назначения антибактериальной терапии, представлены препараты для стартовой эмпирической терапии этих заболеваний.

Ключевые слова: антибиотики, острая респираторная вирусная инфекция, острый тонзиллофарингит, острый риносинусит.

M.L. DERBENEVA¹, PhD in Medicine, A.L. GUSEVA², PhD in Medicine

¹ City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow Healthcare Department

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, MoH RF, Moscow

ANTIBIOTIC THERAPY FOR ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASES

The article highlights the main differential diagnostic criteria for acute respiratory viral infection, acute tonsillopharyngitis and acute rhinosinusitis, and the differences in the clinical course of viral and bacterial forms of the diseases. The necessity and time frames for antibacterial therapy are discussed; medications for the initial empirical therapy of the diseases are suggested.

Keywords: antibiotics, acute respiratory viral infection, acute tonsillopharyngitis, acute rhinosinusitis.

В настоящее время проблема диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей не теряет актуальности. Распространенность обычной простуды, острого синусита и тонзиллофарингита остается стабильно высокой, а пациенты с этими заболеваниями лидируют по числу обращений к врачам общей практики и оториноларингологам [1, 2].

ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОРВИ)

ОРВИ, или обычная простуда, по распространенности занимает первое место среди острых заболеваний у взрослых и детей [3]. Это острое заболевание имеет доброкачественное течение, в большинстве случаев может разрешаться самостоятельно, без специфического лечения. В этиологии ОРВИ доказана роль большого количества вирусов: риновирусов (до 50% случаев), коронавируса (10–15% случаев), вирусов гриппа (5–15% случаев) и парагриппа (5% случаев), респираторно-синцитиальных вирусов (5% случаев), значительно реже аденовирусов, энтеровирусов и метапневмовирусов человека [4]. В заболеваемости ОРВИ четко прослеживается сезонность, а механизмы передачи включают контактный путь через руки и окружающие предметы, на которые попал вирус, или же воздушно-капельный путь при непосредственном попадании вируса на слизистые оболочки верхних дыхательных путей при чихании и кашле болеющего человека. Как показывают исследования, наиболее часто вирус передается контактно при рукопожатиях, а наиболее эффективной профилактикой ОРВИ является частое мытье рук [5]. Течение ОРВИ легкое, может сопровождаться следующими симптомами: чиханием, заложенностью носа и выделениями из носа, першением и боля-

ми в горле, кашлем, субфебрилитетом, головной болью, общим недомоганием. Выраженность симптоматики зависит как от индивидуальных особенностей макроорганизма, так и от патогенности самого вируса. Течение обычной простуды может осложниться острым бактериальным риносинуситом, обострением астмы и острым средним отитом.

При ОРВИ показана симптоматическая терапия и не показано назначение антибиотиков. В проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что назначение антибактериальной терапии не ускоряет выздоровление и не предупреждает возникновения осложнений, однако повышает риск побочных неблагоприятных эффектов [6, 7]. Тактика врача при постановке диагноза ОРВИ включает обязательное разъяснение пациенту, что беспокоящее его заболевание вирусной природы, доброкачественного течения, симптомы могут продолжаться, постепенно уменьшаясь, до 2 нед. Тем не менее следует предупредить пациента, что ему следует немедленно повторно обратиться к врачу в случае, если состояние ухудшится или симптоматика продлится дольше предполагаемого срока выздоровления в 2 нед. [6, 7]. Для облегчения общего состояния при ОРВИ назначается симптоматическая терапия. Хорошо зарекомендовали себя комбинации из антигистаминных, обезболивающих препаратов и деконгестантов, при назначении которых, по данным A.I. De Sutter и соавт., каждый 4-й пациент отмечает значительное улучшение [8]. В схему лечения также могут быть включены ингаляции с ипратропия бромидом, кромолин-натрием, противокашлевые и обезболивающие средства. Эффективность витаминов и фитотерапии при ОРВИ, например витамина С и эхинацеи, не нашла подтверждения в проведенных исследованиях [9, 10].

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ (ОТ)

ОТ, как и ОРВИ, имеет доброкачественное течение, а в структуре жалоб при этом заболевании преобладают боли в горле, усиливающиеся при глотании. В амбулаторной практике диагноз ОТ ставится 1–2% пациентов от всех обратившихся за медицинской помощью, что подтверждает большую распространенность этой патологии [11].

В большинстве случаев возбудителем ОТ являются вирусы (риновирус, коронавирус, аденовирус, вирус простого герпеса, вирус парагриппа и гриппа, энтеровирус, вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус) [12]. Помимо жалоб на боль в горле, пациенты с ОТ могут отмечать кашель, выделения из носа, конъюнктивит, осиплость, диарею, дискомфорт во рту из-за появления на слизистой оболочке пузырьков или изъязвления. Наличие перечисленных сопутствующих жалоб косвенно свидетельствует о вирусной этиологии ОТ, дальнейшее обследование таким пациентам не показано. Дополнительное обследование обязательно при подозрении на бактериальную природу ОТ, в первую очередь на выявление бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) как самого частого бактериального патогена при этом заболевании [13]. Заподозрить бактериальный ОТ у пациента нужно при следующих сопутствующих симптомах: стойком фебрилитете, ознобах и ночной потливости, болезненности при пальпации шейных лимфоузлов, наличии отека и экссудата на небных минда-

нах, высыпаний на коже и петехиальной сыпи на небе. Диагностика БГСА проводится при помощи специального экспресс-теста на определение антигена БГСА в мазках со слизистой глотки (стрептатеста) и подкрепляется более длительным культуральным бактериологическим исследованием материала с миндалин и задней стенки глотки.

В клинической предварительной диагностике стрептококкового ОТ широко используют клинические критерии Centor, к которым относятся фебрильная лихорадка, экссудат в небных миндалинах, болезненность при пальпации передних шейных лимфатических узлов, отсутствие кашля [14]. Несмотря на низкую прогностическую значимость предложенных критериев, продемонстрированную рядом сравнительных исследований, Американская ассоциация инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) рекомендует их использование для выявления пациентов с низкой вероятностью стрептококкового тонзиллофарингита. Так, пациенты, имеющие менее 3 перечисленных критериев, не подлежат прохождению дальнейшего обследования стрептатестом и забору материала для культурального бактериологического исследования [13]. В случае если у пациента наблюдается тяжелая нетипичная клиническая картина ТФ (затруднение глотания, слюнотечение, боль в области шеи, выраженная отечность), необходимо провести дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями: паратонзиллярный или парафарингеальный абсцесс, эпиглотит и синдром Лемьера.



АМОСИН®

(амоксциллин)

Обладает широким спектром антибактериального действия

Показания

- инфекции органов дыхания; – инфекции ЛОР-органов;
- инфекции мочеполовой системы; – гинекологические инфекции;
- инфекции органов ЖКТ; – инфекции кожи и мягких тканей

15 лет на отечественном рынке!

Амосин® выпускается в следующих формах и дозировках

- таб. №250 №10, таб. №500 №10, капс. 250 №20

однодозовые пакеты типа "саше" (для детей и взрослых) - 125, 250 и 500 мг.

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО "ПОЛЛО"

г. Курган (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru

Производство: ОАО "Синтез" (г. Курган)

Согласно клиническим рекомендациям IDSA, антибиотикотерапия не рекомендована при вирусном ОТ и обязательна при подтвержденном стрептококковом фарингите [13]. При вирусном ОТ прием антибиотиков не сокращает длительность заболевания и не уменьшает боль в горле, однако повышает риск развития побочных эффектов [15]. Антибактериальная терапия имеет целью предупредить развитие серьезных осложнений стрептококкового ОТ со стороны глотки и других органов: ревматической лихорадки, паратонзиллярного абсцесса, гломерулонефрита, инфекционного полиартрита и ряда других аутоиммунных заболеваний [16]. Длительность антибиотикотерапии должна составлять 10 дней, т. е. быть достаточной для полной эрадикации БГСА. Из системных антибиотиков, назначаемых при ОТ, препаратами первого выбора являются бета-лактамы антибиотиков. БГСА сохранил высокую чувствительность к незащищенным пенициллинам, несмотря на то, что они используются в практике более полувека, поэтому рекомендуется использовать амоксициллин. У пациентов с аллергическими реакциями на пенициллины назначают цефалоспорины внутрь, а при наличии анафилактического шока в анамнезе макролиды перорально.

Симптоматическая терапия при ОТ включает обезболивающие препараты и леденцы для рассасывания, уменьшающие основной симптом заболевания – боль в горле.

ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ

Острый риносинусит (ОР) в большинстве случаев имеет вирусную природу, доброкачественное течение и проявляется воспалением слизистой оболочки носа и

околоносовых пазух. Заболеваемость ОР составляет 1 420 случаев на 100 000 взрослых по данным Бюро медицинской статистики г. Москвы, а в США диагноз ОР ежегодно ставится 4,3 млн взрослых пациентов при амбулаторном обращении за медицинской помощью [17, 18]. Распространенными симптомами этого заболевания являются заложенность носа и гнойные выделения из носа, боль и чувство распирания в области лица, гипо- или аносмия, зубная боль в верхней челюсти, общее недомогание, лихорадка, заложенность ушей, неприятный запах изо рта. Заболевание может длиться от нескольких дней до 4 нед., в большинстве случаев разрешаясь в течение 1 нед. [18].

Развитие бактериального ОР, вероятно, происходит вторично, чему способствует обструкция естественных соустьев, нарушение мукоцилиарного клиренса при первоначальном вирусном поражении слизистой оболочки носа и пазух. Менее чем в 2% всех случаев ОР вирусная этиология сменяется бактериальной [19]. Золотым стандартом подтверждения бактериальной природы ОР остается пункция верхнечелюстной пазухи с аспирацией ее гнойного содержимого, однако в клинической практике западных стран и США ее проводят очень редко. Основными патогенами, выделенными из пазух при пункции, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* и анаэробные бактерии [20]. В подтверждение бактериальной природы ОР выявляемые при рентгенографических исследованиях признаки (утолщение слизистой пазух, снижение прозрачности и наличие в ней жидкости) имеют 90%-ную чувствительность и лишь 60%-ную специфичность, в связи с чем рентгенография во многих клинических рекомендациях не показана для диагностики бактериального ОР [21].

Первостепенное значение при дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной форм ОР отводится оценке клинического течения заболевания. Бактериальный ОР следует заподозрить, если симптоматика сохраняется более 10 дней без клинического улучшения или наблюдается тяжелое течение заболевания длительностью более 3 дней, сопровождаясь лихорадкой выше 39 °С, гнойными выделениями из носа, лицевой болью, а также если наблюдается ухудшение состояния после некоторого улучшения в течение первых 3 дней заболевания [22].

При вирусном ОР не требуется назначение антибактериальной терапии. В проведенных исследованиях было показано, что вероятность развития побочных реакций при антибиотикотерапии более вероятна по сравнению с получением клинического эффекта, отличного от плацебо [23]. Таким пациентам рекомендована вспомогательная терапия, включа-

Таблица. Диагностика и основные принципы назначения антибактериальной терапии при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей

	Острая респираторная вирусная инфекция	Острый фарингит	Острый риносинусит
Клинические признаки	Заболевание верхних дыхательных путей легкого течения, сопровождающееся чиханием, ринореей, болью в горле, кашлем, субфебрилитетом, головной болью и общим недомоганием. Длительность до 14 дн.	Боли в горле, часто усиливающиеся при глотании. Длительность до 1 нед.	Заложенность носа, гнойные выделения из носа, боль и чувство распирания в области лица, гипо- или аносмия, зубная боль в верхней челюсти, общее недомогание, лихорадка, заложенность ушей, неприятный запах изо рта
Этиология	Вирусы	В подавляющем большинстве случаев вирусы и в 15% случаев бактериальная флора, в том числе БГСА	В подавляющем большинстве случаев вирусы и в менее чем 2% случаев бактериальная флора
Антибактериальная терапия	При положительном стрептатесте назначаются бета-лактамы антибиотиков	Антибактериальная терапия назначается при длительности заболевания более 10 дней, тяжелом течении и ухудшении состояния после улучшения в первые 2 дня течения болезни	Не требуется

ющая обезболивающие и жаропонижающие средства, топические глюкокортикостероиды и деконгестанты, солевые растворы для орошения полости носа и антигистаминные средства [24].

Большинство клинических рекомендаций при неосложненном бактериальном ОР рекомендуют наблюдение и вспомогательную симптоматическую терапию. Однако при тяжелом течении заболевания, отсутствии клинического улучшения или ухудшении состояния на фоне проводимой терапии рекомендовано назначить антибактериальную терапию. Среди препаратов для стартовой терапии при ОР предпочтение отдается амоксициллину или амоксициллину/клавуланату (*табл.*). При наличии в анамнезе у пациента аллергических реакций на пенициллины в качестве стартовой терапии могут быть назначены доксициклин, клиндамицин в сочетании с цефиксимом или с цефподоксимом, левофлоксацин или моксифлоксацин. При неэффективности стартовой антибиотикотерапии производится смена препарата на отличный от уже назначенного. В качестве замены может рассматриваться амоксициллин/клавуланат, доксициклин, левофлоксацин или моксифлоксацин [25].

При необходимости назначения антибактериальной терапии в случаях ОТ и ОР следует учитывать данные по

антибактериальной чувствительности пневмококка, основного возбудителя обоих заболеваний. В большинстве регионов России пневмококки сохраняют высокую чувствительность к пенициллину, и особенно к амоксициллину [26].

Среди препаратов амоксициллина на отечественном рынке хорошо зарекомендовал себя Амосин®. Препарат производится фармацевтическим заводом ОАО «Синтез». Этот полусинтетический пенициллин обладает бактерицидным действием, которое реализуется путем нарушения синтеза пептидогликана, опорного полимера клеточной стенки бактерий, в период деления и роста, что вызывает их лизис. Амосин® выпускается в дозе 250 и 500 мг в таблетках; в дозе 250 мг в капсулах; в дозе 125, 250 и 500 мг в виде порошка для суспензии для приема внутрь. Применению порошка для суспензии следует отдавать предпочтение в случаях болезненности, дискомфорта при глотании. Его использование во взрослой практике показано в качестве стартовой терапии бактериального ОР и подтвержденном стрептококковом фарингите в дозе 500 мг 3 раза в день внутрь, при тяжелом течении инфекции дозировка может быть увеличена до 750 мг 3 раза в день. Детям в возрасте 3–5 лет назначается по 125 мг 3 раза в день внутрь, в возрасте 5–10 лет – по 250 мг 3 раза в день. 

ЛИТЕРАТУРА

- File TM. The epidemiology of respiratory tract infections. *Semin Respir Infect*, 2000 Sep, 15(3): 184–94.
- Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. Под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова, М.М. Маргомедова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA; American Academy of Family Physicians. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 490–4. doi:10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00015.
- Ambrosioni J, Bridevaux P-O, Wagner G, Mamin A, Kaiser L. Epidemiology of viral respiratory infections in a tertiary care centre in the era of molecular diagnosis, Geneva, Switzerland, 2011–2012. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20: O578–84. doi: 10.1111/1469-0691.12525. PMID:24382326.
- Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997, 78: 531–9.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 479–86. doi:10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00013.
- Tan T, Little P, Stokes T; Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008, 337: a437. doi:10.1136/bmj.a437.
- De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2: CD004976. doi:10.1002/14651858.CD004976.pub3.
- Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD000980. doi:10.1002/14651858.CD000980.pub4.
- Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2: CD000530. doi:10.1002/14651858.CD000530.pub3.
- Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *Natl Health Stat Report*, 2008: 1–29.
- Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, 21: 449–69, vii.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: 1279–82. doi:10.1093/cid/cis847.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*, 1981, 1: 239–46.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control; Infectious Diseases Society of America. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 509–17. [PMID: 11255530] doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00019.
- Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: CD000023. doi:10.1002/14651858.CD000023.pub4.
- Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рышков Д.Л., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*, 2012, 11: 52–56.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, Bachert C, Baraniuk J, Baroody FM, Benninger MS, Brook I, Chowdhury BA, Druce HM, Durham S, Ferguson B, Gwaltney JM, Kaliner M, Kennedy DW, Lund V, Naclerio R, Pawankar R, Piccirillo JF, Rohane P, Simon R, Slavin RG, Togias A, Wald ER, Zinreich SJ; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI); American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA); American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS). American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). American Rhinologic Society (ARS). Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 155–212.
- Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, Sande MA; American Academy of Family Physicians. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 498–505. doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00017.
- Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999–2000 respiratory surveillance program. *Am J Med*, 2001 Dec 17, 111 Suppl 9A: 19S–24S.
- Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, Delhumeau C, Morabia A, Stalder H, Terrier F, Kaiser L. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*, 2002 Mar, 122(2): 192–6.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012 Apr, 54(8): e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
- Lemierre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD006089. doi:10.1002/14651858.CD006089.pub4.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, Orlandi RR, Palmer JN, Patel ZM, Peters A, Walsh SA, Corrigan MD. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015 Apr, 152(2 Suppl): S1–S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
- Rosenfeld RM. Acute Sinusitis in Adults. *N Engl J Med*, 2016 Sep 8, 375(10): 962–70. doi: 10.1056/NEJMc1601749.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований *ПелГас-I* и *ПелГас-II*. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2006, 8(1): 1–15.

А.А. ЗАЙЦЕВ¹, д.м.н., А.М. МАКАРЕВИЧ², к.м.н.¹ Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва² 301-й Военный клинический госпиталь Минздрава России, Хабаровск

КАК ДОЛГО ЛЕЧИТЬ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ?

В ФОКУСЕ — КОРОТКИЕ КУРСЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

До настоящего времени дискуссия, касающаяся длительности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии (ВП), продолжается. В ряде клинических рекомендаций схемы длительности приема антибиотика разнятся. Между тем появляется все больше данных, свидетельствующих, что краткосрочные режимы антибиотикотерапии при нетяжелых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей являются привлекательными и перспективными.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия, длительность курса.

A.A. ZAITSEV¹, MD, A.M. MAKAREVICH², PhD in medicine

¹ Burdenko General Military Clinical Hospital, MoH RF, Moscow

² 301st Military Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

HOW LONG SHOULD THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CONTINUE?

FOCUS ON SHORT-COURSE ANTIMICROBIAL THERAPY

Till today, the duration of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia (EP) remains a subject of debate. In different clinical guidelines the duration of antibiotic administration varies. Meanwhile, there is growing evidence that short-term antibiotic regimens for non-severe respiratory infections of the lower respiratory tract seem attractive and promising.

Keywords: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, course duration.

В целом ряде клинических рекомендаций мы сможем встретить совершенно разные свидетельства о длительности приема антибиотика (табл. 1). Например, в согласительных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и торакального общества [1] мы найдем следующее определение – больной ВП должен лечиться как минимум в течение 5 дней, лихорадка должна стойко отсутствовать в течение 48–72 ч, при достижении критериев клинической стабильности (температура тела $\leq 37,5$ °C; частота сердечных сокращений ≤ 100 в минуту; частота дыхания ≤ 24 в минуту; систолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.; сатурация (SaO₂) $\geq 90\%$ или парциальное напряжение O₂ в артериальной крови (pO₂) ≥ 60 мм рт. ст.; возможность приема лекарств внутрь; отсутствие нарушений сознания). В рекомендациях Канадского общества инфекционных болезней и торакального общества рекомендовано лечить пациента с ВП в течение 1–2 недель [2]. Британское торакальное общество рекомендует продолжать лечение в случае микробиологически не расшифрованной пневмонии в течение 7–10 суток, в случае же ВП, вызванной атипичными микроорганизмами, терапию стоит продолжить до 14 суток и более, напротив, при пневмококковой этиологии пневмонии средняя продолжительность лечения не должна превышать 7 суток, а в случае обнаружения стафилококка и грамотрицательных микроорганизмов продолжительность лечения должна составлять 14–21 день [3]. В Европейских рекомендациях отмечено, что продолжительность лечения обычно не должна превышать 8 дней у положительно отвечающего на лечение пациента [4]. И наконец, в работах россий-

ских экспертов мы найдем следующие рекомендации – при нетяжелой ВП антибактериальная терапия (АБТ) может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч, длительность лечения нетяжелой ВП обычно составляет 7 дней [5, 6]. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендована терапия в течение 10 суток. Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии, ВП, вызванной энтеробактериями и *P. aeruginosa*, – не менее 14 дней, а при наличии внегочных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной ВП – 7–14 суток, при осложненном течении, внегочных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально.

В реальной практике, по данным фармакоэпидемиологических исследований, длительность АБТ при нетяжелой ВП в РФ составляет $12,3 \pm 4,8$ дня [7]. В крупномасштабном исследовании, проведенном в 12 странах Aliberti S. и соавт., продемонстрировано, что общая продолжительность антибактериальной терапии у госпитализированных больных с ВП составила $11 \pm 4,7$ дня и была одинаковой независимо от тяжести заболевания и идентифицируемого возбудителя [8].

Таким образом, резюмируя, можно отметить, что, с одной стороны, известно, что лечение антибиотиками должно продолжаться в течение 3–5 дней после нормализации температуры тела, то есть длительность антибиотикотерапии в таком случае составляет 7–10 дней. С другой стороны, имеется целый ряд доказательств эффективности коротких курсов антибиотиков (≤ 5 суток) при ВП, сравнимых с традиционным применением препара-

тов в течение 7–10 суток [9–12]. В то же время короткие курсы антимикробной терапии при высоком уровне клинической эффективности обладают рядом преимуществ, к числу которых относятся:

- повышение комплаентности терапии и, как следствие этого, высокая клиническая эффективность;
- снижение общей стоимости лечения за счет уменьшения расходов на антибиотики и его введение, возможность более ранней выписки из стационара;
- уменьшение частоты развития нежелательных явлений;
- снижение риска возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Продолжительность лечения является одним из ключевых факторов, определяющих комплаентность лекарственной терапии [13], что делает короткие курсы антибиотикотерапии при ВП наиболее привлекательными в амбулаторной практике, так как данный подход позволяет улучшить комплаентность больных и, соответственно, повысить эффективность лечения. При использовании коротких курсов уменьшается стоимость прямых расходов на закупку антибиотика и принадлежностей для его введения (в случае парентеральной терапии), в последнем случае необходимо учитывать и затраты рабочего времени среднего медперсонала [14–15]. Уменьшение длительности приема антибиотика закономерно сопровождается снижением частоты побочных явлений, соответственно, уменьшаются затраты на их купирование (дополнительные консультации врача, назначение лекарственных препаратов и пр.), а также улучшается качество жизни пациента. Кроме того, короткие курсы антибиотикотерапии характеризуются меньшим влиянием на рост

бактериальной резистентности, чем стандартные режимы лечения [16–17].

Поэтому в последние годы внимание целого ряда исследователей было направлено на определение оптимальной продолжительности лечения антибиотиками с акцентом на ее сокращение. Целый ряд зарубежных рандомизированных клинических исследований по краткосрочному лечению ВП ограничивались преимущественно макролидами, ввиду их фармакокинетических особенностей. Так, в экспериментальных работах было продемонстрировано, что легочные концентрации азитромицина остаются достаточно высокими на протяжении 5 дней после однократного приема внутрь 500 мг препарата [18]. Это свойство азитромицина позволяет использовать его в режиме коротких курсов при лечении инфекций респираторного тракта [10].

Первые данные по подтверждению клинической эффективности коротких курсов АБТ при ВП опубликованы в 1979 г. Исследование, проведенное в Северной Нигерии, включило 73 пациента с клинко-рентгенологически подтвержденным диагнозом «пневмония». Пациентам в режиме монотерапии назначался пенициллин. Условием завершения АБТ была стойкая нормотермия на протяжении 24 ч. При таком подходе средняя продолжительность терапии составила 2,54 суток (около 60 ч) [19].

Широкомасштабные исследования в детской популяции, проводимые в 2002 г. в Пакистане (MASCOT), в 2004 г. в Индии (ISCAP) подтвердили сравнимую клиническую эффективность как 3, так и 5-дневного курса АБТ амоксициллином у детей в возрасте от 2 до 59 месяцев, получавших амбулаторное лечение нетяжелой ВП [20–21].

Отечественные ученые в период с 1988 по 1992 г. в рандомизированном исследовании на группе из 184 детей, заболевших ВП, доказали сопоставимую клиническую эффективность 2-дневного курса пенициллинотерапии в суточной дозе 50–100 тыс. ЕД/кг с 7–10 дневным курсом [22].

Систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований провели Li J. С соавт. [9], где сравнили короткий курс (менее семи дней) со стандартным режимом АБТ (более семи дней) внебольничной пневмонии у взрослых. В большинстве (n = 10) исследований опять-таки исследовался азитромицин, бета-лактамы изучались в 2 исследованиях, фторхинолоны в 2 протоколах и кетолиды были изучены в 1 клиническом исследовании. Продемонстрировано отсутствие различий в клинической эффективности, эрадикации, наступления неблагоприятных событий и летальности коротких (3–5 дней) и «длительных» (10–14 дней) курсов применения антибиотиков больными ВП. Показана тенденция к благоприятной клинической эффективности короткого режима антибактериальной терапии всех исследуемых классов антимикробных препаратов [9].

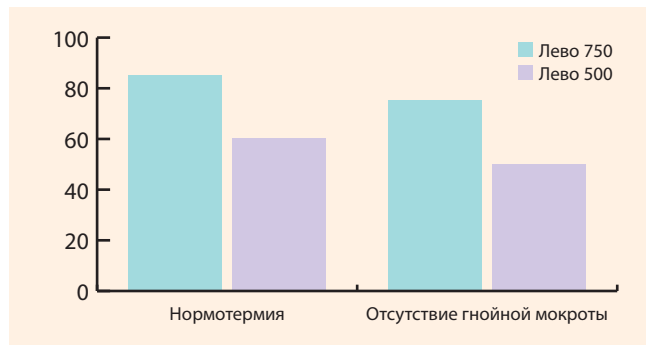
В исследовании 5-дневного курса цефтриаксона (1 г один раз в день) продемонстрирована сравнимая клиническая эффективность в сравнении с 10-дневным курсом у взрослых стационарных больных с внебольничной пневмонией [23].

Таблица 1. Рекомендации по продолжительности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии

Организация	Рекомендации
IDSA/ATS (2007)	• 5 дней при стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч и наличии не более 1 признака клинической нестабильности* • Большая продолжительность терапии при неэффективности начальной терапии и/или наличие внелегочных осложнений (менингит, эндокардит и др.)
BTS (2009)	• 7 дней при ВП нетяжелого течения, без осложнений • 7–10 дней при ВП тяжелого течения • 14–21 день при ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Klebsiella spp.</i>
PPO (2010)	• 7 дней при нетяжелой ВП при условии достижения стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч • 10 дней при тяжелой ВП неуточненной этиологии • Не менее 14 дней при ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Legionella spp.</i>
ERS/ESCMID (2011)	Не более 8 дней

* Критерии клинической стабильности (температура $\leq 37,8$ °C, частота сердечных сокращений (ЧСС) ≤ 100 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) ≤ 24 в минуту, систолическое артериальное давление (АД) ≥ 90 мм рт.ст., $SpO_2 \geq 90\%$).

Рисунок 1. Нормализация температуры тела и купирование выделения гнойной мокроты на 3-и сутки лечения по группам [11]



В другом авторитетном метаанализе, включившем 5 рандомизированных клинических исследований, изучались короткие курсы АБТ ВП у взрослых ($n = 1095$) и у детей в возрасте от 5 до 59 мес. ($n = 4012$). Изучались возможности применения короткими курсами амоксициллина, цефуроксима, цефтриаксона, телитромицина и гемифлоксацина [10]. Клиническая эффективность и безопасность короткого (≤ 7 дней) и традиционного курсов АБТ была сопоставимой.

Но стоит отметить, что начало практического применения коротких курсов антибиотикотерапии при ВП базируется на результатах исследования, проведенного группой ученых из Университета Луизианы (США) [11]. В данном исследовании, которое являлось многоцентровым с применением двойного слепого метода рандомизации, изучалась эффективность и безопасность применения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в день в течение 5 дней в сравнении с дозой 500 мг в день в течение 10 дней при внебольничной пневмонии различной степени тяжести (от легких до тяжелых форм) у взрослых пациентов. Группу I (750 мг левофлоксацина в течение 5 дней) составили 256 пациентов, группу II (500 мг левофлоксацина в сутки в течение 10 дней) – 272 пациента. Показатели клинической эффективности были эквивалентными в обеих группах: 92,4% в I группе и 91,1% – во II группе. Микробиологическая эффективность составила 93,2 и 92,4% в I и II группах соответственно. Различий в частоте развития нежелательных явлений также не наблюдалось. В то же время была отмечена тенденция к возникновению рецидивов заболевания у пациентов II группы (4,3% vs 1,2%) и более выраженная динамика нормализации температуры тела и купирования гнойной мокроты на 3-и сутки от начала лечения в группе больных, получающих высокодозную терапию левофлоксацином (рис. 1).

По данным последующего анализа, эффективность высокодозной терапии была сравнимой с традиционным режимом лечения как в популяции больных с «атипичной» этиологией пневмонии (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), так и среди пациентов с III–IV классом по шкале PSI и в подгруппе больных в возрасте старше 65 лет [24–26].

Своеобразным итогом данного исследования явилось решение комиссии FDA, которое в октябре 2003 г. впервые одобрило короткий курс антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии с применением левофлоксацина в дозе 750 мг/сут [27–28]. Впоследствии перспективы коротких курсов изучались в целом ряде рандомизированных исследований [9, 10, 29], при этом очевидный интерес был связан именно с высокодозной терапией левофлоксацином [30–32]. Данный выбор неслучаен, так как, исходя из представлений о фармакокинетике и фармакодинамике фторхинолонов, обладающих дозозависимой активностью (т. е. их эффективность зависит от соотношения пиковой концентрации препарата в сыворотке крови к минимальной подавляющей концентрации – МПК препарата в отношении возбудителя инфекции или от соотношения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» к МПК), применение препарата в более высокой дозе позволить сократить сроки лечения без снижения его эффективности и, вероятно, будет сопровождаться меньшим риском возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Левофлоксацин в дозе 750 мг по сравнению со стандартной дозировкой характеризуется созданием более высокой максимальной концентрации препарата в плазме крови (C_{max} , мг/л) (рис. 2). C_{max} левофлоксацина в дозе 750 мг составляет 8,6 мг/л, что значительно выше, чем C_{max} левофлоксацина 500 мг, который составляет 5,7 мг/л [33–35].

Антимикробное действие фторхинолонов зависит от создаваемых концентраций антибиотика, при этом наилучшим фармакодинамическим параметром, коррелирующим с эрадикацией бактерий, является отношение AUC (величина площади под фармакокинетической кривой) к МПК. Надежным предиктором эрадикации *Streptococcus pneumoniae* является отношение свободной AUC/МПК ≥ 30 [36]. У левофлоксацина в стандартной дозировке 500 мг этот показатель составляет 48, тогда как для левофлоксацина 750 мг достигает 82,2 (рис. 3) [34].

Левофлоксацин в дозе 750 мг обладает также высокой тканевой пенетрацией, создавая в альвеолярных макрофагах более высокие концентрации, нежели в стандартной дозировке 500 мг. Биодоступность левофлоксацина в дозе как 500, так и 750 мг составляет порядка 99% [33].

Рисунок 2. Сравнительная характеристика левофлоксацина в дозе 750 и 500 мг по C_{max} (мг/л)

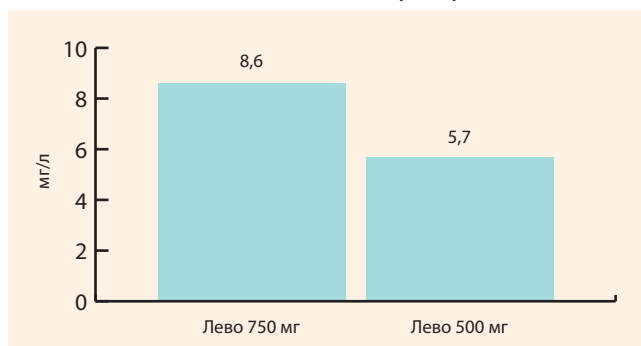


Таблица 2. Рекомендуемые режимы приема левофлоксацина 500 и 750 мг при недостаточности функции почек [37]

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг, интервал
50 – <80	500	Коррекции доз не требуется
20–49	500	250 × 24 ч
10–19	500	250 × 48 ч
гемодиализ	500	250 × 48 ч
50 – <80	750	Коррекции доз не требуется
20–49	750	750 × 48 ч
10–19	750	500 × 48 ч
гемодиализ	750	500 × 48 ч

Таблица 3. Сравнительная микробиологическая эффективность левофлоксацина в дозе 750 и 500 мг [11]

Микроорганизм	Лево, 750 мг, 5 дней n = 103	Лево, 500 мг, 10 дней n = 92
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	86,4%	85,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	92,3%	86,7%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	100%	90%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	90,9%	100,0%
<i>Legionella pneumophila</i>	100,0%	100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	95,3%	94%
Эрадикация по отношению к числу больных, у которых выделены патогены	93,2%	92,4%

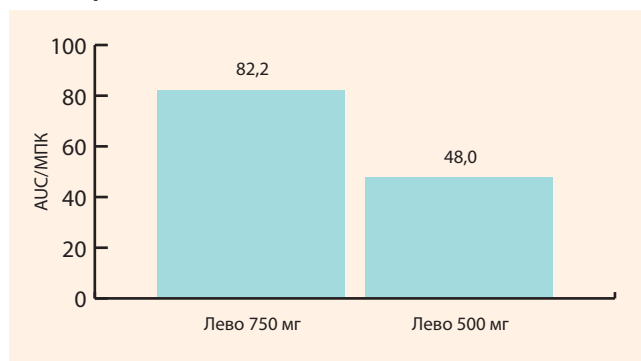
Примечание. Более 90% штаммов были чувствительны к левофлоксацину; идентификация типичных микроорганизмов проводилась с использованием культурального метода, «атипичных» – с использованием серологических тестов.

Препарат практически не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменном виде (83%). У больных со сниженной функцией почек необходима корректировка дозы (табл. 2). У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

На основании сравнительных исследований показана сопоставимая микробиологическая эффективность левофлоксацина в дозе 750 vs 500 мг/сут в лечении ВП, вызванной как типичными, так и «атипичными» микроорганизмами (табл. 3).

Интересными представляются данные исследования Norredin A. et al. [38], изучавшего фармакокинетику и фармакодинамику левофлоксацина при применении препарата в дозах 500, 750 и 1000 мг 1 р/сут у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией у двух возрастных групп (моложе и старше 65 лет).

Рисунок 3. Соотношение АУС/МПК левофлоксацина в дозировках 750 и 500 мг



Согласно полученным данным, объем распределения левофлоксацина в плазме крови и в бронхоальвеолярной жидкости был сопоставимым, клиренс ниже у пожилых пациентов; $T_{1/2}$ – $9,8 \pm 2,5$ ч у пожилых, тогда как у молодых данный показатель составил $7,4 \pm 2,5$ ч. Значения АУС/МПК и C_{max} /МПК в отношении *S. pneumoniae* были выше у пациентов старше 65 лет. Таким образом, авторами был сделан вывод о предпочтительности дозы 750 мг у пожилых пациентов, нежели стандартный режим с применением левофлоксацина 500 мг/сут [31].

Короткие курсы высокодозной терапии левофлоксацином хорошо переносятся больными. Так, по данным анализа Khashab M. et al. [39], переносимость коротких курсов левофлоксацина в дозе 750 мг/сут сопоставима с стандартным режимом терапии (8 и 7,6% соответственно).

Таблица 4. Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами [28, 30, 37]

Препарат	Показание	Продолжительность, дни
Бензатинбензилпенициллин	Фарингит/тонзиллит	Однократно
Цефподоксим	Фарингит/тонзиллит	5–10
	Острый средний отит у детей	5
Цефтриаксон	Острый средний отит у детей	Однократно
Моксифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
Гемифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
Левофлоксацин 750 мг	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
	Острый синусит	5
Азитромицин	Обострение хронического бронхита	3 либо однократно
	Острый синусит	3 либо однократно
	Острый средний отит	3 либо однократно
	Внебольничная пневмония	3 либо однократно

Таким образом, мы обладаем достаточным числом клинических исследований, показавших высокую клиническую эффективность и безопасность коротких курсов высокодозной терапии ВП левофлоксацином. В данном контексте стоит заметить, что на фармацевтическом рынке РФ доступен высокодозный левофлоксацин (750 мг) под торговым названием Леволет Р, для которого в инструкции по применению зарегистрирована возможность применения коротким курсом в течение 5 дней при нетяжелой внебольничной пневмонии. Кроме всего прочего, препарат широко применяется в разных странах мира, а 20 июня 2011 г. FDA США, наряду с дру-

гими генериками левофлоксацина, одобрило его производство и применение на территории США [40].

Подводя итоги, можно отметить, что краткосрочные режимы антибиотикотерапии при нетяжелых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей являются привлекательными и перспективными, так как при прочих равных условиях позволяют улучшить исход ВП, приверженность к лечению, сократить продолжительность пребывания в стационаре и затраты на лечение. Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами при лечении инфекций респираторного тракта, представлен в *таблице 4*.



ЛИТЕРАТУРА

- Mandell L, Richard G et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Доступно на: <http://www.thoracic.org/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al, the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31: 383-421.
- Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009. *Thorax*, 2009, 64(Suppl III): iii1-55.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(6): 1-59.
- Чучалин А.Г. с соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 82 с.
- Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И. с соавт. Диагностика, лечение и вакцинация внебольничной пневмонии у военнослужащих. Методические указания по лечению внебольничной пневмонии у военнослужащих. ГВКГ имени Н.Н. Бурденко. М., 2015, с. 81.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. анти-микроб. химиотер.*, 2009, 11(1): 66-78.
- Aliberti S et al. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 2010, 36: 128-134.
- Li J, Winston L, Moore D, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007, 120(9): 783-90.
- Dimopoulos G, Matthaiou D, Karageorgopoulos D et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*, 2008, 68(13): 1841-54.
- Dunbar L, Wunderink R, Habib M et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(6): 752-60.
- Scalera N, File T. How long should we treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20(2): 177-81.
- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Antimicrob Chemother*, 2002, 49: 897-903.
- Ушкалова Е.А. Короткие курсы антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей. *Фарматека*, 2007, 3/4(82). Доступно на: <http://www.pharmateca.ru>.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Снижение стоимости антибактериальной терапии: от общих вопросов к анализу стратегий. *Российские Медицинские Вестни*, 2008, 3(13): 34-42.
- Guillemot D, Carbon C, Balkau B et al. Low dosage and long treatment duration of β -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 1998, 279: 365-70.
- Schrag S, Pena C, Fernandez J et al. Effect of short-course high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. *JAMA*, 2001, 286: 49-56.
- Morris D, De Souza A, Jones JA, Morgan W. High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious*, 1991, 10: 859-861.
- Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol*, 1979, 73: 235-240.
- Clinical efficacy of three days versus five days of oral amoxicillin for the treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. MASCOT group. *Lancet*, 2002, 360: 835-841.
- Three days versus five days treatment with amoxicillin for nonsevere pneumonia in young children: a multicentre randomized controlled trial. ISCAP study group. *BMJ*, 2004, 328: 791-794.
- Лютин Е.И., Малаховский Ю.Е., Манеров Ф.К. Новые подходы к антибактериальной терапии внебольничной неосложненной пневмонии у детей. *Педиатрия*, 1996, 6: 89-91.
- Léophonte P, Choutet P, Gaillat J et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 2002, 32(7): 369-381.
- Dunbar L, Khashab M, Kahn J et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004, 20(4): 555-563.
- Shorr A, Khashab M, Xiang J et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir. Med.*, 2006, 100(12): 2129-2136.
- Shorr A, Zadeikis N, Xiang J et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.*, 2005, 27(8): 1251-1259.
- <http://www.fda.gov>.
- Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs*, 2003, 63: 2169-84.
- File T, Milkovich G, Tennenberg A et al. Clinical implications of 750 mg, 5-days levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 9: 1473-1481.
- Noreddin A, Elkhatib W, Cunnion K, Zhanel G. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2011, 3: 59-68.
- Anderson V, Perry C. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs*, 2008, 68(4): 535-65.
- Torres A, Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(8): 1203-12.
- Zanel G, Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol*, 2001, 1: 459-463.
- Chien S, Wong F, Flower C et al. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-mg and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Ibid*, 1998, 42: 885-888.
- Fish D, Chow A. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*, 1997, 32: 101-119.
- Nightingale C. Appropriate use of antimicrobials: pharmacodynamic principles. *J Respir Dis*, 1999, 20(10): 13-18.
- Зайцев А.А., Макаревич А.М. Короткие курсы левофлоксацина в терапии внебольничной пневмонии. *Дыхание & Пульмонология и отоларингология*, 2013, 1: 1-4.
- Norredin A, Marras T, Sanders K et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg, and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 24: 5: 479-484.
- Khashab M, Xiang J, Kahn J. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(10): 1997-2006.
- Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2111>.

ДОЗИРОВКА	АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	ДНИ
500 мг	СИНУСИТ БРОНХИТ ВНЕВОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ ИКМТ ПИЕЛОНЕФРИТ ПРОСТАТИТ	10
750 мг	СИНУСИТ ПИЕЛОНЕФРИТ ВНЕВОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ ИКМТ	05

ТОЧНО. МЕТКО. ПРЯМО В ЦЕЛЬ!



левофлоксацин®
ЛЕВОЛЕТ® Р

При возникновении вопросов обращаться:

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Реклама. Рег. удостоверение ЛП-003325

АЗИТРОМИЦИН

В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОВ

В статье отражены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов с акцентом на рациональный и безопасный выбор системной антибактериальной терапии с учетом опыта отечественных и зарубежных авторов.

Ключевые слова: оториноларингологическая специализированная помощь, макролиды, азитромицин.

A.A. KRIVOPALOV, PhD in medicine, S.V. SHERVASHIDZE, V.A. SHATALOV

Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of Ear, Throat and Nose of the Ministry of Health of Russia

AZITHROMYCIN IN THERAPY OF BACTERIAL RHINOSINUSITIS

The article provides issues of epidemiology, etiopathogenesis and therapy of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs with focus at rational and safe choice of systemic antibacterial therapy taking into account experience of Russian and foreign authors.

Keywords: ENT care, macrolides, azithromycin.

Одной из актуальных проблем в оториноларингологии для терапевтов, педиатров и врачей общей практики являются острые риносинуситы. Острые инфекционные поражения околоносовых пазух в странах Европы ежегодно возникают у каждого седьмого человека. В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год, а в России – свыше 10 млн случаев в год [1]. Количество больных острым гнойным риносинуситом, требующих стационарного лечения, ежегодно увеличивается на 1,5–2%. По данным многочисленных исследований, болезни органов дыхания занимают первое место в общей структуре заболеваемости детей и взрослых и составляют 68–72% [2].

По данным главных специалистов-оториноларингологов из 34 субъектов РФ, средняя частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух на койках круглосуточных стационаров составила 32,7%, среднего уха – 17,0%, глотки и гортани – 13,3%. В целом доля инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха в оториноларингологических отделениях составила 63,0%, а уровень госпитализации – 0,3 случая на 1 000 населения [3].

Неотъемлемой частью клинической картины респираторной вирусной инфекции является развитие вторичного иммунодефицитного состояния. На этом фоне возрастает риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей [4]. Наиболее часто в околоносовых пазухах обнаруживается кокковая флора (стрептококк, стафилококк, пневмококк), реже грамотрицательные и грамположительные палочки, вирусы гриппа, парагриппа, аденовируса, грибковая флора. Также выявляются атипичные возбудители (хламидии, микоплазмы и др.), которые маскируют течение основного заболевания, оказывают патологическое воздействие на различные органы и системы.

Неуклонный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам продолжает оставаться

одной из нерешенных задач современной медицинской науки. Обостряет актуальность проблемы то, что вскоре после разработки нового антибактериального препарата к нему возникает устойчивость. Сегодня мы вступаем в постантибиотическую эру – и это происходит повсеместно, как в развитых, так и в развивающихся странах [5]. Растущая значимость проблемы антибиотикорезистентности обусловлена выходом ее за пределы медицинского сообщества, на сегодняшний день она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Рост тяжелых и осложненных форм инфекционных заболеваний, распространение резистентных внутрибольничных патогенов ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и к росту больничной летальности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из причин роста частоты отогенных и риносинусогенных гнойно-септических и внутричерепных осложнений в лор-стационарах РФ. За период с 2009 по 2014 г., по данным главных специалистов-оториноларингологов, зарегистрировано увеличение частоты встречаемости указанных осложнений у больных с риносинуситом на 0,35%, у больных средним отитом – на 0,13%, при инфекциях глотки и гортани – на 1,31% [6].

Согласно результатам российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006–2009 гг. в нескольких десятках городов страны, достаточно большое количество антибактериальных средств сохраняют высокую активность против *S. pneumoniae*, в т. ч. амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (лишь 0,4% штаммов проявляют умеренную резистентность). Также отмечена высокая чувствительность данного патогена к эртапенему, ванкомицину и респираторным фторхинолонам. Но следует помнить, что упомянутые эртапенем и ванкомицин из-за наличия только парентеральной формы не могут быть рекомендованы к амбулаторному применению, а использование фторхинолонов ограничено в детской практике. Уровень резистентности к цефалоспорином составляет от 1% (цефотаксим и цефтри-

аксон) до 6,8–12,9% (цефиксим и цефтибутен), макролидам – 4,6–12%, клиндамицину – 4,5%, тетрациклину – 23,6%, хлорамфениколу – 7,1%, ко-тримоксазолу – 39% [7].

Необходимо отметить, что в России резистентность грамположительных кокков к макролидам на порядок ниже, чем в других странах [8].

На сегодняшний день доказана этиологическая роль бактериальных биопленок как источника хронических инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха: отитов, синуситов, фарингитов и других заболеваний лор-органов. Открытие биопленок является фундаментальным научным достижением, которое заставляет менять традиционные подходы к терапии инфекционных заболеваний. Концентрации антибиотиков, необходимые для достижения бактерицидного эффекта в отношении бактерий, структурированных в биопленку, могут быть в 10–100 раз выше, чем для планктонных форм данной бактерии. По данным современной литературы, именно биопленки являются причиной рецидивирующего и хронического течения инфекционно-воспалительных процессов [9]. Азитромицин обладает уникальной способностью тормозить образование альгината биопленок. Вероятным механизмом такого действия является ингибирование одного из ферментов, участвующих в синтезе альгината, – гуанозин-D-манноза-дегидрогеназы. Именно антиальгинатное и, следовательно, антибиопленочное действие обеспечивает клиническую эффективность азитромицина [10, 11].

Выбор антибактериальных препаратов, способных действовать внутриклеточно, существенно ограничен. Единственной группой антибиотиков, которые способны относительно быстро (в течение нескольких часов) накапливаться одновременно в цитозоле и лизосомах в стабильных высоких концентрациях, являются макролиды [12].

Макролиды – одна из самых безопасных групп антибактериальных препаратов. Нежелательные реакции при их приеме встречаются крайне редко. Даже при длительном применении макролидов маловероятно развитие дисбактериоза кишечника, отсутствует подавление гемопоза. Важно отметить, что макролиды не вызывают перекрестных аллергических реакций с β -лактамами антибиотиками (пенициллинами и цефалоспорины), что позволяет использовать их у лиц с сенсibilизацией к этим препаратам. Низкая токсичность азитромицина делает возможным его применение во время беременности, а также в педиатрической практике [13].

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Механизм антимикробного действия макролидов обусловлен торможением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидил-трансферазным центром 50S-субъединицы рибосом. При этом угнетаются транслокация и транспептидация, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. Макролиды обладают рядом свойств, особенно значимых для лечения лор-патологии. Они имеют

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ

АЗИТРАЛ

азитромицин, капсулы

250 мг №6

500 мг №3



- ✓ Эффективное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей
- ✓ Доказанная клиническая эффективность
- ✓ Высокий профиль безопасности

- Однократный прием
- Курс лечения 3 дня
- Доступная цена



Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией
обращаться в ООО «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



* Внутренние данные компании ООО «Шрея Лайф Саенсиз»
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013
Подробную информацию смотрите в инструкции
к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов
здравоохранения

Рег. уд.: ЛС-001242 П№014163/01

широкий спектр действия по отношению к респираторным патогенам. Макролиды легко проникают через слизистую оболочку дыхательных путей и среднего уха, создавая высокие концентрации в очаге воспаления и, что особенно важно, в лимфоидной ткани. В большинстве случаев у штаммов стафилококка, устойчивых к пенициллину, аминогликозидам и тетрациклину, сохраняется чувствительность к макролидам. Кроме антибактериального действия, макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью [14].

Различают природные макролиды (к ним относятся эритромицин, спирамицин, джозамицин, мидекамицин) и полусинтетические (klarитромицин, азитромицин, мидекамицина ацетат, рокситромицин). В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце эти антибиотики подразделяются на 14-членные (эритромицин, klarитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные макролиды (джозамицин, спирамицин, мидекамицин) [15].

Спектр применяемых в клинической практике макролидных антибиотиков достаточно широк, однако наибольшее значение имеют «новые» макролиды, среди которых выделяется азитромицин, назначаемый 1 раз в сутки.

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, переставая при этом быть лактонным. Данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата – в 300 раз по сравнению с эритромицином [16].

Данные об успешном использовании макролидов длительным курсом при хроническом риносинусите впервые были получены японскими учеными в 1991 г. Было отмечено улучшение клинических симптомов заболевания у 60% пациентов на фоне терапии эритромицином в дозировке 600 мг в день в среднем в течение 7,9 мес. Затем в 1995 г. K. Nishi и соавт. опубликовали результаты своих исследований, где отметили достоверное улучшение мукоцилиарного транспорта, уменьшение объема секреции и частоты кашля у 32 пациентов с синус-бронхиальным синдромом на фоне лечения klarитромицином в дозировке 400 мг в день в течение 4 недель [17].

Азитромицин обладает рядом особенностей, отличающих его от других представителей класса макролидов, прежде всего эритромицина, что позволяет рассматривать его в качестве клинически значимого антимикробного препарата при лечении заболеваний лор-органов [18].

Подобно другим макролидам, азитромицин обладает в основном бактериостатическим эффектом, но благодаря способности создавать очень большие внутриклеточные концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток, может действовать бактерицидно. Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N. gonorrhoeae* и *M. catarrhalis*. Азитромицин является самым активным среди макролидов против *H. influenzae*, включая б-лактамазопroduцирующие штам-

мы. По эффективности в отношении данного патогена он в 2–8 раз превосходит эритромицин.

По сравнению с эритромицином азитромицин несколько лучше действует на *Legionella spp.*; *H. ducreyi*, *Campylobacter spp.*, *E. corrodens* и *P. multocida*. Уникальной особенностью азитромицина является то, что он, в отличие от эритромицина и других макролидов, способен действовать *in vitro* на отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как кишечная палочка, шигеллы и – в меньшей степени – сальмонеллы [19].

Спектр действия азитромицина включает основные возбудители острой гнойной патологии лор-органов. В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в особенно больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата. По степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами. Благодаря кумуляции в фагоцитах, способных активно захватывать азитромицин из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов, препарат селективно распределяется в очаги инфекционного воспаления. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше (на 24–36%), чем в здоровых тканях, причем она коррелирует со степенью воспалительного отека. Не создавая высоких концентраций в крови, азитромицин благодаря высокой липофильности хорошо распределяется в организме. Он проникает во многие органы и ткани, накапливаясь в концентрациях, в десятки и сотни раз превышающих сывороточные уровни, и удерживается там в течение длительного времени [19].

В 2005 г. на кафедре болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН, профессора Ю.М. Овчинникова было проведено исследование, в котором оценивалась эффективность применения препарата Азитрал при лечении больных острым средним отитом и острым синуситом, а также безопасность использования этого лекарственного средства. В исследуемой группе из 20 больных острым средним отитом у 17 (в 85% случаев) была отмечена выраженная положительная динамика уже на вторые сутки после начала лечения, заключающаяся в исчезновении жалоб на боль в ухе и снижение слуха. К завершению 5-дневного курса лечения происходила нормализация отоскопической картины. Положительный функциональный результат подтвержден данными аудиометрии. Высокую эффективность препарат Азитрал показал и при лечении острого гнойного верхнечелюстного синусита. В исследуемой группе из 20 больных острым гнойным гайморитом положительные результаты были получены в 75% случаев. Наиболее часто в процессе исследования патогенной микрофлоры выявляли *S. pneumoniae* (21,5%) и *Haemophilus influenzae* (17,6%), чувствительные к азитромицину. Было установлено, что препарат Азитрал отличается безопасностью и простотой в применении. При проведении исследования не были зарегистрированы нежелательные побочные действия препарата [20].

На фармацевтическом рынке России азитромицин представлен несколькими торговыми марками, что подчеркивает сохраняющуюся востребованность данного препарата на протяжении нескольких десятилетий. Одним из них является Азитрал («ШРЕЯ ЛАЙФ САЕНСИЗ Пвт.Лтд.»), выпускаемый в капсулах по 250 мг №6 и 500 мг №3. При инфекциях верхних дыхательных путей и лор-органов Азитрал назначается в дозе 500 мг в день однократно в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г) или по следующей схеме: 500 мг в первые сутки и по 250 мг в последующие 4 суток (общий курс лечения 5 дней).

Азитрал имеет широкие показания к применению: инфекции лор-органов и нижних дыхательных путей (бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит, бактериальный бронхит, пневмония), инфекции, передающиеся половым путем (хламидийный уретрит и/или цервицит), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), болезнь Лайма. Биодоступность Азитрала составляет 37%. Он быстро проникает в ткани, создавая высокие и стабильные концентрации, которые в 10–15 раз превышают содержание его в плазме. Такая способность препарата определяет высокие показатели МПК90 для чувствительных микроорганизмов. После распределения в тканях значительная часть Азитрала поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции. В очаге воспаления препарат высвобождается в ответ на присутствие бактерий. Концентрация Азитрала в очагах инфекции на 24–34% выше, чем в здоровых тканях, причем Азитрал сохраняется в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы.

Кроме того, Азитрал обладает длительным периодом полувыведения, поэтому достаточным является однократный прием в сутки, что повышает комплаентность терапии.

В одном из клинических исследований, проведенных в России, было показано, что Азитрал при стандартном дозировании таблетированной формы 500 мг однократно в первые сутки и 250 мг однократно в последующие четыре суток способствовал снижению выраженности субъективных и объективных симптомов у 18 больных острым верхнечелюстным синуситом из 20 включенных в исследование. Эффективность Азитрала подтверждена данными анализа субъективной симптоматики заболевания, лабораторными исследованиями, показателями мукоцилиарного транспорта, контрольным рентгенологическим и ультразвуковым обследованием околоносовых пазух. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано нежелательных побочных проявлений и аллергических реакций [21].

Таким образом, данные современных исследований, раскрывающие механизмы действия азитромицина как в отношении бактерий, так и на организм человека, свидетельствуют о том, что широкое применение этого препарата в оториноларингологической практике является обоснованным. Высокая внутриклеточная концентрация препарата, селективное распределение в инфекционном очаге воспаления, высокая активность против основных возбудителей инфекций лор-органов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*), выраженный противовоспалительный эффект позволяют отнести азитромицин, в частности Азитрал, к препаратам выбора, что приобретает первостепенное значение и выдвигает его на приоритетное место по частоте применения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. Сост. С.В. Рязанцев. 2013. 40 с.
2. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Симптоматическая терапия при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 05(2).
3. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. и др. Демографические и клинко-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Рос. оторинолар.*, 2016, 80 (1): 48–60.
4. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы. *Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2009, 11(2): 143–151.
5. Harper K, Armelagos G. The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2010, 7(2): 675–697.
6. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шаталов В.А., Рубин А.Н., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Шарданов З.Н., Шервашидзе С.В. Клинико-диагностические особенности оториносинусогенных внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний, осложнившихся сепсисом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2016, 175(6): 13–19.
7. Levy SB. Starting life resistance-free. *New England Journal of Medicine*, 1990 Aug 2, 323(5): 335–7.
8. Суворова М.П., Александрова М.А. Роль макролидов в лечении респираторных инфекций. *Consilium Medicum*, 2012, 4: 32–36.
9. Шаталов В.А., Андриянова И.В., Казакова О.Э., Шервашидзе С.В. Лечение патологии верхних дыхательных путей через воздействие на биопленку. *Российская оториноларингология*, 2015, 5: 108–113.
10. Sandoe J et al. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57: 767–70.
11. Nagino K, Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1997, 3: 432–439.
12. Phillips I, Pechere J-C, Davies A, et al. Roxithromycin: a new macrolides. Symposium. Paris, 29–30 may 1987. *J Antimicrob Chemother*, 1987, 20: 1–187.
13. Gotfried MH. Clarithromycin (Biaxin) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2003, 1(1): 9–20.
14. Bryskier A. Roxithromycin: review of its antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 41: 1–21.
15. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. HTML, 2002: 350.
16. Djokic S, Kobrehel G, Lazarevski G. Antibacterial *in vitro* evaluation of 10-dihydro-10-deoxy-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives. *J. Antibiot.*, 1987, 40: 1006–1015.
17. Lino Y, Sugita K, Toriyama M et al. Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sino-bronchial syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 119: 648–51.
18. Steigbigel NH. Macrolides and clindamycin. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). New York, etc., 1995: 334–346.
19. Guay DRP. Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases. *Drugs*, 1996, 51: 515–536.
20. Овчинников Ю.М. Кафедра болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова. Отчет об эффективности и безопасности использования препарата Азитрал (Азитромицин) в лечении больных с острым и обострением хронического гнойного риносинусита и острого среднего отита. 2005. 23 с.
21. Морозова С.В., Мельник С.М. Применение препарата Азитрал для лечения хронического риносинусита в практике оториноларинголога. *Российский медицинский журнал*, 2011, 31: 1976–1979.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Актуальность эффективной терапии внебольничной пневмонии с целью улучшения прогноза при тяжелом и осложненном течении заболевания требует обоснованной иммунокоррекции. В данной работе, основываясь на результатах проведенных ранее клинико-иммунологических исследований, авторы формулируют алгоритмы диагностики нарушений иммунной реактивности при тяжелой ВП, обосновывают необходимость иммунокоррекции препаратом с направленным иммуномодулирующим воздействием на весь спектр выявленных нарушений. Приведены примеры клинико-иммунологической эффективности иммунокоррекции.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, иммунокоррекция, азоксимера бромид.

G.A. MAVZYUTOVA, MD, Prof., L.R. MUKHAMADIEVA, R.M. FAZLYEVA, MD, Prof.

Bashkir State Medical University

CLINICAL APPROACH TO IMMUNOCORRECTION IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

The relevance of effective therapy of community-acquired pneumonia (CAP) with a view to improving the prognosis in severe and complicated course of the disease requires a reasonable correction. In this paper, based on the results of earlier clinical-immunological studies the authors formulate algorithms for diagnosis of immune reactivity in severe CAP, justify immunocorrection the drug with immunomodulating effects on the whole range of violations. Examples clinical and immunological effectiveness of immunocorrection provided.

Keywords: community-acquired pneumonia, immune correction, asoximer bromide.

Актуальность исследования проблемы внебольничной пневмонии сохраняется несколько десятилетий, что обусловлено целым рядом причинных факторов.

В первую очередь это связано с высокой и, как показала статистика последних лет, нарастающей заболеваемостью, не имеющей тенденции к снижению, значительной летальностью, особенно в старших возрастных категориях. Актуальность проблемы обусловлена также недостаточной эффективностью этиотропной терапии в связи с приобретающей все большие масштабы антибиотикорезистентностью микроорганизмов [1–7].

Одной из важных причин заболеваемости, тяжелого и осложненного, а также затяжного течения пневмонии является измененная иммунная реактивность населения различного генеза [8–11].

Последние вспышки новых вирусных заболеваний (атипичная пневмония, грипп АН1N1 и др.) и развивающиеся при них тяжелые, часто фатальные пневмонии ставят перед наукой и здравоохранением сложные задачи изучения патогенеза, разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики не только бактериальных, но и вирусных пневмоний.

Несмотря на многолетние исследования, посвященные проблеме пневмонии, и в частности ее внебольничного варианта, многие вопросы патогенеза заболевания остаются недостаточно ясными, особенно аспекты иммунопатологии, не достаточно изучены иммунная реактивность у больных с тяжелой степенью внебольничной пневмонии и причины ее нарушений.

Исходя из перечисленных аргументов, актуальными

остаются направления оптимизации как этиотропной, так и патогенетической терапии заболевания, в т. ч. иммунокоррекции.

Большое значение для оценки клинического течения, степени тяжести ВП и прогноза имеет определение *этиологии инфекции*, кроме того, выделение возбудителя диктуется необходимостью подбора эффективной этиотропной терапии заболевания. Вместе с тем микробиологическая верификация диагноза на современном этапе представляет определенные трудности, связанные с ограниченными возможностями использования ряда методов, выбором материала и в большинстве случаев трудностью его получения.

Полученные нами в ранее проведенных исследованиях данные [12] в целом соответствуют результатам других исследователей [13, 14]. К этиологическим особенностям заболевания, выявленным в результате данного микробиологического исследования, относятся: относительно невысокий процент пневмококка среди возбудителей ВП – 15,6%; значительная (27,8%) доля в общей этиологической структуре внутриклеточных бактерий, подтвержденная сочетанием двух методов – ИФА и ПЦР; высокий процент ассоциации возбудителей – 24,4%; увеличение роли грамотрицательных бактерий – 15,9%. Следует отметить, что, несмотря на расширенный диагностический поиск, у значительной части больных в нашем исследовании этиология пневмонии осталась неуточненной – 16,7%.

В настоящее время представлены убедительные данные, характеризующие зависимость клинических характеристик заболевания от этиологического фактора [15, 16]. По результатам наших исследований также выявлена

зависимость течения пневмонии от этиологии. Если роль пневмококка в развитии внебольничной пневмонии с долевым поражением доказана и не вызывает противоречий [17, 18], то значение грамотрицательных микроорганизмов и их ассоциаций в патогенезе малоизучено и требует дальнейшего обоснования.

Проведенное нами исследование показало существенную роль грамотрицательных возбудителей в этиологии тяжелых форм ВП, в том числе и за счет известных выраженных патогенных свойств липополисахаридов клеточной стенки этих бактерий, инициирующих иммуно-воспалительный ответ [19, 20].

Заслуживает внимания роль ассоциации возбудителей в этиологии ВП, так как, по нашим данным, в этих случаях развиваются более тяжелые формы заболевания. Исследование показало, что у пациентов со смешанной этиологией пневмонии – грамположительные микроорганизмы в сочетании с *M. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* или *H. influenzae* – наблюдались средней тяжести и тяжелая формы заболевания, в отличие от тех, у которых названные возбудители были представлены изолированно.

По нашему мнению, данный факт подтверждает мнение об отягощающей роли ассоциации возбудителей в патогенезе ряда инфекций за счет сочетания и усиления факторов патогенности микроорганизмов [21]. Вероятно, что в таких ассоциациях возрастает роль эндотоксина – липополисахарида (*H. influenzae*).

Не исключается, что в этом случае имеет место активация двух направлений иммунного ответа: первого, инициируемого внутриклеточными возбудителями через Th1-субпопуляции лимфоцитов; второго, соответственно, через Th2-, вызываемого в основном грамположительными микробами, что может обуславливать состояние повышенной реактивности на патогены. Вероятно, что одновременная активация иммунного ответа по клеточному и гуморальному путям приводит к нарушению реактивности.

Если роль пневмококка в развитии внебольничной пневмонии с долевым поражением доказана и не вызывает противоречий, то значение грамотрицательных микроорганизмов и их ассоциаций в патогенезе малоизучено и требует дальнейшего обоснования

Важнейшей составляющей взаимодействия микро- и макроорганизма при внебольничной пневмонии является иммунная система, и от ее возможностей, степени активации и адекватности взаимодействия с этиологическими составляющими во многом будут зависеть течение и степень тяжести воспалительного процесса, клиническая картина заболевания и его исход.

Проведенное нами ранее исследование [22] показало, что принципиальными отличиями иммунологической реактивности при тяжелых формах ВП являются недостаточность эффекторных механизмов, дефицит CD4⁺ (хелперов-индукторов) и, как следствие, гипореактивность гуморального звена с дисиммуноглобулинемией.

Установленный нами у больных с тяжелым течением ВП дисбаланс ключевых цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α) в комплексе с вышеуказанными нарушениями позволяет предполагать нарушение иммунорегуляции при участии факторов межклеточного взаимодействия.

Развитие у ряда пациентов тяжелых, и особенно осложненных, форм ВП на фоне подобных изменений, являющихся не совсем характерными для системных воспалительных процессов [23], может свидетельствовать в пользу неадекватности специфического иммунного ответа.

Большое значение в развитии этих нарушений, по нашему мнению, имеют многообразие этиологических факторов, наличие в структуре возбудителей наряду с патогенными грамположительными бактериями, их ассоциаций с внутриклеточно-паразитирующими и грамотрицательными микроорганизмами, в том числе образующими эндотоксин. Липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий обладает высокой флогогенностью и в комплексе с системой антиэндотоксиновой защиты может привести к неадекватной активации иммунного ответа и смещению основных путей реактивности.

Таким образом, результаты проведенного нами поэтапного изучения патогенетической значимости этиологических факторов, иммунологических нарушений в формировании тяжелых и осложненных форм пневмонии послужили обоснованием для дальнейших исследований, посвященных оптимизации комплексной терапии заболевания в направлении дезинтоксикации и иммунокоррекции. Следует отметить, что, несмотря на значительный объем исследований, посвященных патогенетической терапии заболевания, вопросы иммуномодулирующей терапии остаются малоизученными, а в ряде моментов спорными. Основными аргументами в пользу ее ограничения являются опасность необоснованной стимуляции факторов воспаления с возможным развитием отрицательных эффектов, а также недостаточная изученность эффективности и безопасности иммуномодуляторов.

Важным аспектом дальнейших исследований, по нашему мнению, должен стать клинко-иммунологический мониторинг эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии препаратами различных классов с определенной, соответствующей иммунологическим нарушениям при ВП направленностью.

Проведенный нами иммунологический мониторинг больных с более тяжелыми формами пневмонии (III–V класс по шкале PORT) выявил безусловную обоснованность иммунокоррекции, наличие показаний к ней, как клинических, так и иммунологических. Вместе с тем считаем более правильным с целью предотвращения осложнений раннее назначение эффективных и безопасных иммуномодуляторов направленного действия в комплексе с антибактериальной терапией, которая сама по себе модифицирует иммунный ответ, чаще не в пользу его активации.

Из 105 больных, проходивших клинко-иммунологическое обследование, нами было выделено 45 человек (IV, V классы по шкале PORT) с тяжелыми формами заболевания, у которых, по данным предварительного анализа, были выявлены безусловные показания для проведения имму-

нокоррекции. Ввиду частой неоднозначности иммунологических нарушений у больных ВП, выявляемой при иммунологическом обследовании, сложным моментом является определение иммунологических показаний. Ведущими в данном случае мы считаем неадекватность иммунного ответа, наличие или отсутствие клинико-иммунологического параллелизма, характер ответа пациента на проведение базисной терапии, изменение клинико-иммунологических показателей на фоне иммунокоррекции.

Клиническими показаниями для применения иммуномодулирующей терапии мы считали такие клинические параметры состояния больных, как выраженность синдромов воспаления и интоксикации; значительный объем поражения легких, наличие дыхательной недостаточности, экссудативного плеврита, инфекционно-токсического шока и других осложнений; лабораторные и рентгенологические критерии тяжести течения ВП (выраженные отклонения в лейкограмме, лимфопения, ускорение СОЭ свыше 30 мм/ч, рентгенологически массивная полисегментарная, долевая, одно- или двусторонняя локализация, наличие плеврита и др.).

В группе больных с подобными нарушениями (45 пациентов) было выделено 2 подгруппы – основная, в комплекс лечения которой включен азоксимера бромид (25 пациентов), и подгруппа сравнения, сопоставимая с основной по полу и возрасту (20 больных), где применялась стандартная терапия. Группу контроля составили 20 здоровых лиц.

Предложенная нами схема лечения была следующей: иммуномодулятор назначался пациентам с 3–4-го дня пребывания в стационаре в дозе 6 мг внутримышечно один раз в сутки, через день №5; больным в реанимационном отделении – в той же дозе ежедневно. Для оценки влияния иммуномодулирующей терапии проводился клинико-иммунологический мониторинг (на 2-й день госпитализации и через 10 дней лечения).

Следует отметить, что в ходе лечения аллергических реакций на препарат или его побочных эффектов не наблюдалось.

Традиционно иммунологическая оценка эффектов иммунокоррекции проводилась поэтапно, с определением показателей факторов врожденного и приобретенного иммунитета, межклеточного взаимодействия.

При этом клинико-иммунологические исследования, проведенные в динамике заболевания, показали, что включение иммуномодулятора в комплексную терапию больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии сопровождалось различной направленностью, сопровождающейся определенными клиническими эффектами, приведенными ниже.

Результаты анализа данных показали, что через 10 дней лечения у больных обеих подгрупп наблюдались однонаправленные изменения в сторону нормализации показателей неспецифической резистентности, за исключением системы комплемента. На фоне применения иммуномодулятора (основная подгруппа) показатели нейтрофильного фагоцитоза были выше – достоверно ($p < 0,05$) увеличились фагоцитарный индекс, фагоцитарное

число, по результатам НСТ-теста наблюдалось улучшение функциональных показателей фагоцитов. Выявленные нами в ходе мониторинга нормализация кислородзависимых бактерицидных свойств фагоцитов и их резервных возможностей, рост количества натуральных киллеров соответствуют характеристикам препарата, известным из литературы и результатов его применения при других заболеваниях [25, 26].

При этом улучшение окислительно-восстановительно-го потенциала нейтрофилов и повышение активности натуральных киллеров, на наш взгляд, являются наиболее значимыми эффектами, обеспечивающими первую линию защиты при ВП и возможность элиминационных механизмов при воспалении.

Исследование показало, что у пациентов со смешанной этиологией пневмонии – грамположительные микроорганизмы в сочетании с *M. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* или *H. influenzae* – наблюдались средней тяжести и тяжелая формы заболевания, в отличие от тех, у которых названные возбудители были представлены изолированно

Дальнейшее иммуномодулирующее центробежное влияние препарата проявилось его воздействием на клеточные и гуморальные факторы иммунного ответа. Так, результаты проведенной комплексной терапии больных ВП с включением иммуномодулятора показали значимое ($p < 0,05$) повышение количества хелперов-индукторов ($CD4^+$), общих Т-лимфоцитов ($CD3^+$) у пациентов основной подгруппы при сопоставлении с аналогичными показателями в подгруппе сравнения, где в динамике сохранялись достоверные ($p < 0,05$) нарушения в клеточном составе лимфоцитов.

В отличие от показателей Т-лимфоцитов существенных различий в содержании В-лимфоцитов ($CD19^+$), иммуноглобулинов М и G на фоне лечения не отмечалось ($p > 0,05$), хотя следует отметить, что почти у всех больных ВП, независимо от степени тяжести, показатели гуморального иммунитета возвращались к норме.

По результатам исследования не выявлено влияния применения иммуномодулятора на иммунокомплексные механизмы. Значения ЦИК в динамике, несмотря на достоверное снижение по сравнению с начальными, превышали аналогичные показатели здоровых лиц.

Таким образом, анализ результатов комплексного лечения больных с тяжелым течением ВП с применением иммунокоррекции показал ее преимущественное влияние на клеточные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, его эффекторное звено. В то же время результаты нашего исследования показали существенное влияние иммуномодулирующей терапии на динамику провоспалительных цитокинов. Иммунологический мониторинг в динамике показал, что в подгруппе с иммунокоррекцией наблюдалось снижение более чем в 2 раза уровня IL-6, TNF- α , хотя указанные

показатели оставались выше, чем у здоровых лиц. Отрицательным моментом, на наш взгляд, является факт отсутствия подобной динамики у больных, получавших стандартную терапию.

Согласно исследованиям ряда ученых первые результаты антицитокиновой терапии сепсиса не показали существенного снижения летальности пациентов с септическим шоком, что, возможно, было связано с несовершенством препаратов или другими причинами. Дальнейшие исследования выявили ряд особенностей, влияющих на эффективность данной терапии, – раннее ее начало давало лучшие результаты, было эффективным лишь в случаях высокой концентрации цитокинов в крови и при одновременном воздействии на несколько цитокинов воспалительно-го каскада, особенно TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-8 [27, 28].

В нашей работе были учтены все три фактора: тяжелое течение ВП, многократное повышение цитокинов в процессе воспалительной реакции, иммунокоррекция была применена в ранние сроки заболевания в комплексе с антимикробной химиотерапией, что привело к значительному снижению уровня 2 основных воспалительных медиаторов – IL-6 и TNF- α . Необходимо отметить тот факт, что специфическая антицитокиновая терапия, являясь, безусловно, эффективной и перспективной, пока остается в большинстве случаев недоступной в клинической практике, в то же время применение иммуномодуляторов с соответствующей направленностью возможно и реально.

Выявленное в ходе исследования влияние иммуномодулятора на баланс цитокинов позволяет предположить определенную направленность препарата на уменьшение (устранение) ЛПС-инициируемого воспаления, сопровождающегося, как установлено нами, значительным цитокиновым дисбалансом. Возможно, известное дезинтоксикационное действие препарата обусловлено определенным влиянием на проявления бактериальной эндотоксинемии и факторы антиэндотоксинового иммунитета. Этот аспект действия иммунокорректирующей терапии должен стать предметом дальнейших исследований.

Таким образом, антицитокиновый эффект действия иммуномодулирующей терапии расширяет спектр показаний для ее назначения при тяжелых формах заболевания, осложненных шоком.

Суммируя клинические эффекты иммунокоррекции, необходимо отметить, что во всех случаях применения иммуномодулятора у больных с тяжелой формой ВП восстановление показателей иммунитета сопровождалось положительной клинической динамикой, проявляющейся более ранним купированием общевоспалительного и интоксикационного синдромов; нивелированием кашля на $2,3 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$), отделения мокроты на $2,4 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$); нормализацией ЧД на $1,3 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), температуры тела на $1,2 \pm 0,5$ дня ($p < 0,05$) в основной подгруппе. Важным положительным клиническим эффектом применения иммунокоррекции в основной подгруппе явилось сокращение длительности признаков поражения легочной ткани (по аускультативным и рентгенологическим данным в среднем на 2,0 дня), положительная лабо-

раторная динамика (по показателю лейкоцитоза, СРБ), более выраженная в сравнении с подгруппой контроля.

Резюмируем вышеизложенное:

- изучение ряда иммунологических параметров позволило сформулировать основные алгоритмы нарушений иммунологической реактивности у больных с тяжелым и осложненным течением ВП с целью своевременной оценки степени тяжести и прогнозирования течения заболевания;

- результаты исследования подтвердили необходимость и значимость иммуномодулирующего лечения в качестве компонента комплексной терапии при тяжелых и осложненных формах внебольничной пневмонии.

Приведем пример, демонстрирующий клинико-иммунологическую эффективность иммунокоррекции у больных с тяжелым и осложненным течением заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Г, 1976 г. р., поступил в приемное отделение ГКБ №5 г. Уфы с жалобами на боль в левой половине грудной клетки, связанную с актом дыхания, кашель со скудной мокротой, «ржавого цвета», слабость, озноб, потливость, головную боль, одышку в покое, отсутствие аппетита, нарушение сна.

Анамнез morbi: отмечает начало болезни с 12.01.16, когда появился кашель, повысилась температура тела до 39°C , стали беспокоить одышка, боль в левой половине грудной клетки, усиливающаяся при кашле и дыхании, выраженная слабость. Накануне у больного отмечалось длительное переохлаждение. Больной вызвал участкового врача на дом 14.01.16, самостоятельно принимал жаропонижающие препараты, улучшения состояния не наблюдалось – держалась высокая температура, слабость, усилились кашель и боли в грудной клетке при дыхании.

Из *анамнеза vitae* известно, что больной ранее дважды переносил пневмонию, также в юности ему проведена тонзиллэктомия по поводу хронического тонзиллита. Пациент работает менеджером в частном предприятии. Не курит, алкоголь употребляет умеренно. Наследственность не отягощена.

Проведенный иммунологический мониторинг больных с более тяжелыми формами пневмонии (III–V класс по шкале PORT) выявил безусловную обоснованность иммунокоррекции, наличие показаний к ней, как клинических, так и иммунологических

Участковым врачом состояние больного было оценено как тяжелое, больной доставлен в стационар в экстренном порядке.

Объективно: на момент госпитализации состояние больного тяжелое. В сознании, несколько заторможен, правильного телосложения. Кожные покровы гиперемизированные, сухие, с цианотичным оттенком, отмечается гипертермия ($t = 39^{\circ}\text{C}$). Периферические лимфоузлы не

увеличены. Костная система без патологии. При внешнем осмотре левая половина грудной клетки отстает при дыхании. Частота дыханий 32 в минуту. Перкуторно слева ниже угла лопатки отмечается тупой звук, справа легочный звук. Бронхофония усилена слева. Аускультативно в легких дыхание слева в нижних отделах – бронхиальное, здесь же выслушивается крепитация, на ограниченном участке шум трения плевры, справа – дыхание везикулярное, хрипов нет. Размеры сердца при перкуссии не увеличены. Тоны сердца приглушены во всех точках, ритмичны, частота сердечных сокращений 120 в минуту. Пульс слабого наполнения, ритмичный. Артериальное давление на обеих руках 80/40 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Периферических отеков нет. Физиологические отправления не нарушены.

Больной осмотрен дежурным врачом совместно с реаниматологом, ему оказана неотложная помощь, после чего больной госпитализирован в отделение реанимации, где ему проводилась дальнейшая интенсивная этиотропная и патогенетическая терапия с 14.01 по 19.01 с дальнейшим переводом в отделение общей терапии.

Проведено обследование пациента согласно медико-экономическому стандарту: гемограмма, исследование мочи, коагулограмма, биохимическое исследование крови, рентгенография органов грудной клетки в динамике, электрокардиография, взяты образцы мокроты для бактериологического исследования. Проведено исследование иммунного статуса больного (в том числе цитокинового профиля) в 1-й и 13-й дни лечения. После стабилизации состояния больного выполнена спирография.

Данные диагностически значимых исследований:

Показатели сатурации по данным пульсоксиметрии при поступлении – 89%.

Общий анализ крови:

1-й день: Эр. – $3,4 \times 10^{12}/л$, Нб – 119 г/л, лейкоциты – $9,8 \times 10^9$, из них палочкоядерных нейтрофилов 18%, относительная лимфопения 21%, ускорение СОЭ до 40 мм/ч; 13-й день: Эр. – $4,26 \times 10^{12}/л$, Нб – 134 г/л, лейкоциты – $6,9 \times 10^9$, СОЭ – 41 мм/ч; 13-й день: Эр. – $4,61 \times 10^{12}/л$, Нб – 146 г/л, лейкоциты – $5,7 \times 10^9$, СОЭ – 27 мм/ч.

Биохимический анализ крови:

1-й день: общий билирубин – 9,4 моль/л, общий белок – 58 г/л, сахар – 6,0 ммоль/л, мочевины – 14,9 ммоль/л, креатинин – 156 мкмоль/л, СРБ +++, тимоловая проба – 1,0 ед., АЛТ – 36,3 ед/л, АСТ – 36,3 ед/л; 13-й день: билирубин – 10,7 ммоль/л, общий белок – 64 г/л, сахар – 5,6 ммоль/л, мочевины – 6,8 ммоль/л, креатинин – 82 мкмоль/л, СРБ +, тимоловая проба – 2,0 ед., АЛТ – 27 ед/л, АСТ – 34 ед/л; протромбиновый индекс ПТИ – 105%.

Иммунограмма:

1-й день: IgM – 2,7 г/л; IgG – 7,2 г/л; IgA – 1,7 г/л; ФИ – 36%, НСТ – 0,3; CD3⁺ – 64,7%, CD4⁺ – 39%, CD8⁺ – 23,78%, CD16⁺ – 7,3%, CD19⁺ – 25,3%, ИРИ – 1,64, ИЛ-6 – 28 пг/мл; ИЛ-4 – 18,8 пг/мл; ФНО-α – 26 пг/мл – выявлено снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, уровня Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, нарушение фагоцитоза, низкое содержание

иммуноглобулинов IgG, -А, активация провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-α, снижение уровня ИЛ-4.

13-й день: IgM – 2,4 г/л; IgG – 19,2 г/л; IgA – 2,3 г/л; ФИ – 49%, НСТ – 0,36; CD3⁺ – 75,9%, CD4⁺ – 42,6%, CD8⁺ – 21,7%, CD16⁺/CD56⁺ – 11,94%, CD72⁺ – 16,2%, ИРИ – 1,96, ИЛ-6 – 10 пг/мл; ИЛ-4 – 29,6 пг/мл; ФНО-α – 16 пг/мл. Наблюдается положительная динамика иммунограммы в сторону нормализации ее показателей во всех основных кластерах и по факторам межклеточного взаимодействия.

При бактериологическом исследовании мокроты больного выделена культура *Streptococcus pneumoniae* в сочетании с *H. influenzae*, микроорганизмы чувствительны к цефтриаксону, левофлоксацину, гентамицину; установлена низкая чувствительность – к ампициллину, эритромицину.

Электрокардиограмма: 1-й день: синусовая тахикардия с ЧСС – 110–120 в минуту, умеренные неспецифические изменения миокарда заднедиафрагмальной области; 13-й день: синусовый ритм с частотой 86 в минуту, улучшение процессов реполяризации.

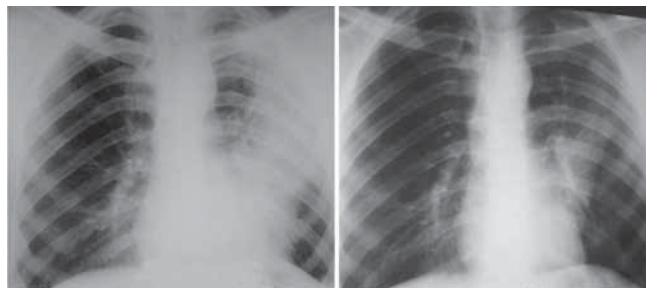
Спирография на 5-й день пребывания больного в стационаре – вентиляционные нарушения по рестриктивному типу, соответствующие ДН II степени.

Рентгенограмма: 1-й день: слева в нижнем легочном поле (D2) отмечается гомогенное затемнение, реакция плевры. Справа усилен легочный рисунок в нижнемедиальной зоне. Синусы свободны. Сердце в норме. Заключение: левосторонняя нижнедолевая пневмония.

13-й день: на рентгенограмме отмечается усиление легочного рисунка в прикорневых и нижних отделах. Сердце в норме. По сравнению с предыдущей рентгенограммой отмечена положительная динамика, значительное уменьшение объема инфильтрации в нижней доле левого легкого (рис.).

Больному с первых часов пребывания в стационаре была назначена интенсивная терапия, включающая антибактериальные препараты (амоксиклав по 1,2 г внутривенно 3 р/сут №7, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день №7), проводилась противошоковая и дезинтоксикационная терапия (реополиглюкин 400,0 мл внутривенно капельно, допамин в соответствующих дозах, 5–10%-ный раствор глюкозы, солевые растворы внутривенно капельно и др.), для коррекции дыхательной недостаточности – респираторная поддержка (кислород); бронхолитики (ингаляции с беродуалом через небулайзер), с целью

Рисунок. Рентгенограмма больного Г



При поступлении

В динамике через 12 дней

коррекции нарушений в свертывающей системе крови был назначен гепарин подкожно 10–15 тыс. ЕД/сут, и др.

Учитывая проявления иммунодефицитного состояния в анамнезе больного, неадекватность иммунной реактивности, проявившейся развитием инфекционно-токсического (цитокинового) шока у больного, а также выявленные нарушения в иммунном статусе по данным иммунограммы, пациенту назначен азоксимера бромид с третьего дня пребывания в стационаре в дозе 6 мг внутримышечно один раз в сутки ежедневно №5.

Применение иммуномодулятора в данном случае обусловлено выявленной у пациента депрессией клеточных и гуморальных показателей, гиперцитокинемией. Учитывалось не только направленное действие препарата на нарушенные механизмы реактивности, но и дезинтоксикационное и адъювантное (усиливающее антибактериальные эффекты) действие, обоснованное в данном случае развитием септического шока.

Улучшение в состоянии больного отмечено уже на второй день лечения, уменьшились проявления интоксикации, снизилась температура, уменьшились боли в груди, кашель, стабилизировались гемодинамические показатели. На 5-й день лечения больного купирован воспалительный синдром, на 7-й день по аускультативным данным устранены признаки поражения легочной ткани. Больной был выписан на 18-й день стационарного лечения с выздоровлением. На рентгенограмме при выписке наблюдалась полное исчезновение инфильтрации. Заключительный клинический диагноз: «Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония,

тяжелое течение, осложненное инфекционно-токсическим шоком I степени, дыхательной недостаточностью II степени».

Таким образом, у больного с тяжелым течением долевой пневмонии смешанной этиологии на фоне комплексного лечения с включением иммуномодулятора полиоксидония наблюдалась положительная клиническая динамика. На контрольной рентгенограмме на 13-й день терапии отмечалась значительная положительная рентгенологическая динамика; одновременно была констатирована нормализация иммунологических параметров (восстановление до нормы уровня Т-лимфоцитов, их субпопуляций, повышение уровня сывороточного IgA, уменьшение содержания острофазовых белков, провоспалительных цитокинов).

ВЫВОДЫ

■ Необходим комплексный клинический подход к диагностике пневмонии, включающей клинко-рентгенологическое, этиологическое и иммунологическое обследование, так как это позволяет обосновать применение иммуномодуляторов направленного действия в составе патогенетической терапии, что может способствовать оптимизации лечения заболевания и улучшению прогноза.

■ Использование направленной, опирающейся на клинко-иммунологический мониторинг иммунокоррекции у больных с тяжелой формой заболевания в комплексной терапии ВП одновременно с антибактериальными препаратами обоснованно и оказывает значимый положительный эффект.



ЛИТЕРАТУРА

- Heffelfinger JD, Patel P, Brooks JT, Calvet H, Daley CL, Dean HD et al. Pandemic Influenza: Implications for Programs Controlling for HIV Infection, Tuberculosis, and Chronic Viral Hepatitis. *Am J Public Health*, 2009, 99: 333–339.
- Данилина В.А. Особенности течения внебольничной пневмонии и ответа на антибиотикотерапию в зависимости от этиологии и уровня антибиотикорезистентности возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 2006, 22 с.
- Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия. *Consilium medicum*, 2006, 3: 25–30.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. Антибиотикорезистентность streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2006, 8(1): 33–47.
- Kothe H, Bauer T, Marre R. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J*, 2008, 32: 139–146.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М., 2014, 93 с.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н., Бобылев А.А., Барашко О.Д. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры. *Архив внутренней медицины*, 2015, 3: 63–74.
- Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика, 2002: 67–93.
- Боровская Т.Ф., Когут Е.П., Курпас Э.Х. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2004, 17: 77–79.
- Осипов М.Ю. Клинико-иммунологические особенности, микробиоценоз бронхов и кишечника при затяжной и осложненной внебольничной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2007, 21 с.
- Шихнебиев Д.А. Гиперреактивность бронхов как фактор, способствующий затяжному течению внебольничных пневмоний. *Современные проблемы науки и образования*, 2014, 3: 1–6.
- Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютов А.Р., Кузовкина О.З., Хасанова Г.Ф. Клинические и микробиологические особенности внебольничной пневмонии. *Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник*, 2010, 2: 95–100.
- Mandell LA. Severe Community-Acquired Pneumonia (CAP) and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society CAP Guidelines Prediction Rule: Validated or Not. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(4): 386–388.
- Бруснигина Н.Ф., Мазена В.Н., Самохина Л.П. Этиологическая структура внебольничной пневмонии. *Медицинский альманах*, 2009, 2: 118–121.
- Мартынова А.В. Микробиологические аспекты внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии у лиц молодого возраста в закрытых коллективах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2003, 22 с.
- Мусалимова Г.Г. Коррекция иммунного статуса больных с атипичной пневмонией. *Цитокины и воспаление*, 2002, 1(2): 36.
- Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск, 2005, 127 с.
- Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. Н. Новгород, 2006, 520 с.
- Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи современной биологии*, 2003, 123(1): 31–40.
- Бондаренко В.М., Рябенченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2004, 3: 98–105.
- Экология микроорганизмов человека. Под ред. Бухарина О.В. Екатеринбург, 2006, 478 с.
- Караулов А.В., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Хайруллина Р.М., Мавзютов А.Р. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии. Иммунокоррекция. Уфа, 2010, 181 с.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: рук-во для врачей. М., 2009: 173–178.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология*, 2003, 4: 196–203.
- Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*, 2000, 1: 21–41.
- Тютюнников С.В., Олейник С.И., Кондакова Н.В. и др. Полиоксидоний в лечении тяжелой пневмонии. В сб.: *Человек и лекарство: материалы 9 Рос. нац. конгресса*. М., 2002, с. 45.
- Standiford TJ, Tsai WC, Mehrad B, Moore TA. Cytokines as targets of immunotherapy in bacterial pneumonia. *J Lab Clin Med*, 2000, 135(2): 129–138.
- Schultz MJ, van der Poll T. Modulation of Innate Immune Responses in the Treatment of Sepsis and Pneumonia. *Allergy*, 2004, 3: 11–17.

Н.Г. БЕРДНИКОВА^{1,2}, к.м.н., О.Ю. КЛИМОВА², Д.В. ЦЫГАНКО¹, В.А. ЕКАТЕРИНЧЕВ³¹ Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ЧТО ОСТАЕТСЯ ЗА КАДРОМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ?

Статья посвящена обсуждению вопросов проведения рациональной антибактериальной терапии заболеваний ЛОР-органов. Адекватная стартовая антибактериальная терапия является залогом успеха эффективности лечения, достижения эрадикации бактерий, снижения риска хронизации инфекционного процесса. Выбирая антибиотики, следует учитывать не только этиологически значимые микроорганизмы, но и предшествующую терапию противомикробными препаратами, госпитализацию, сопутствующие заболевания. Все эти факторы будут определять стартовую антибактериальную терапию. В статье освещены некоторые вопросы межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов, а также вопросы о клинической значимости применения нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии ЛОР-заболеваний.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, риносинусит, отит, тонзиллит, фарингит, нестероидные противовоспалительные средства, сахарный диабет.

N.G. BERDNIKOVA^{1,2}, O.Y. KLIMOVA¹, D.V. TSYGANKO², V.A. EKATERINCHEV³¹ Federal State Budgetary Institution City Clinical Hospital I.V. Davidovsky, Moscow² First Moscow State Medical University I.M. Sechenov³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

SOME ASPECTS OF THERAPY OF BACTERIAL INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACT: WHAT REMAINS BEYOND CLINICAL GUIDELINES?

The article is devoted to discussion of use of rational antibacterial therapy of diseases of ENT- organs. The start of antibacterial therapy is a key to success of efficiency of treatment, leads to an eradication of bacteria and decrease of risk of chronic infections. Choosing antibacterial therapy we have to consider the previous therapy by antibiotics, hospitalization, associated diseases. All these factors will define starting antibacterial therapy. We will show in the article some questions of interaction of antibacterial drugs, and also questions of clinical importance of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in therapy of ENT diseases.

Keywords: antibacterial therapy, rhinosinusitis, otitis, tonsillitis, pharyngitis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diabetes.

По данным статистики ВОЗ, инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) ежегодно заболевают около 44% населения. К сожалению, у каждого четвертого пациента болезнь рецидивирует и переходит в хроническую форму [1]. При этом, несмотря на современные методы диагностики, возможности высокотехнологичной помощи, совершенствование методов лечения, заболеваемость со стороны ЛОР-органов не уменьшается. К этиологическим факторам относятся не только внешние причины: инфекционные агенты, экологические факторы, аллергены, вредные привычки, профессиональные вредности, но и внутренние, органические причины: состояние микробных биоценозов верхних дыхательных путей, анатомо-физиологические особенности, хронические заболевания ВДП, а также коморбидные состояния. Пусковым механизмом обычно является вирусная инфекция, которая, повреждая слизистую, создает благоприятные условия для бактериального инфицирования [2]. Судьба проникших бактерий зависит от вирулентности и их количества, а также от состояния макроорганизма. Органы верхних дыхательных путей обладают мощной системой защиты, которая представлена анатомическими барьерами, мукоцилиарным клиренсом, рефлекторными механизмами,

гуморальными факторами (иммуноглобулин А, лактоферрин), а также клеточным звеном иммунитета (макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты и др.). Благоприятным фоном для развития локального воспаления в ВДП является снижение факторов специфической и неспецифической защиты, что может наблюдаться в условиях уже имеющегося хронического воспаления и усугубляться при сахарном диабете и метаболическом синдроме, при длительном приеме цитостатиков и/или глюкокортикостероидов и многих других иммунокомпрометирующих состояниях.

Практически любая ОРВИ способна осложниться наложением бактериальной инфекции. Хорошо известно, что вирусы, вызывая воспаление и снижая местный иммунитет слизистой, способствуют формированию идеальных условий для присоединения бактериальных патогенов. Возможность создавать вирусно-бактериальные ассоциации, способность бактерий постоянно персистировать и образовывать биопленки увеличивает риски и способствует хронизации процесса [3]. Спектр микроорганизмов, вызывающих гнойные заболевания, чрезвычайно многообразен, что нередко затрудняет выбор антимикробной терапии (АБТ). Какие же факторы следует учитывать при выборе АБТ? К ним относятся [4]:

- тяжесть течения заболевания, обусловленного бактериальной инфекцией;
- этиологически значимые инфекционные (бактериальные) агенты и их резистентность (следует рассматривать региональную или локальную чувствительность);
- выбор антибактериального препарата с максимальным потенциалом эрадикации микроорганизмов;
- возраст пациента;
- аллергологический анамнез;
- возможные побочные эффекты АБТ;
- предшествующая АБТ за последние 3 месяца;
- предшествующие госпитализации;
- сопутствующая терапия.

Рассматривая тактику АБТ при инфекциях верхних дыхательных путей, в первую очередь необходимо определить этиологию заболевания. В реальной клинической практике АБТ назначается эмпирически и ориентирована на бактериальные агенты, этиология которых высоковероятна. Исследования последних десятилетий во всех странах, в том числе и в России, подтверждают, что основные агенты не меняются и по-прежнему ведущая роль принадлежит *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, реже встречаются *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, атипичные возбудители [5–7]. Главная цель антибиотикотерапии при бактериальных инфекциях ВДП – полная эрадикация возбудителя, а не только достижение клинической эффективности. Неадекватная стартовая терапия, несоблюдение дозирования и длительности лечения приводят к пролонгированию сроков заболевания, развитию осложнений, селекции резистентности, хронизации процесса и дополнительным затратам на лечение. Следует избегать и других крайностей, особенно в амбулаторной практике: применения антибактериальных препаратов сверхширокого спектра действия, которые предназначены для борьбы с госпитальными инфекциями в условиях стационара, а также использовать АБТ с неадекватным для данной патологии спектром активности (гентамицин, линкомицин, цiproфлоксацин, ко-тримоксазол). Также на догоспитальном этапе предпочтение должно быть отдано пероральным формам АБТ. Использование АБТ для профилактики бактериальных осложнений при вирусном дебюте нецелесообразно [8].

S. pneumoniae – этиологически значимый лидер в развитии инфекционного процесса верхних и нижних дыхательных путей. Несомненно, что бета-лактамы являются препаратами выбора в терапии пневмококковых инфекций. Одним из факторов, определяющих выбор АБТ, является распространенность устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*. Пневмококки не продуцируют бета-лактамазу, их резистентность зависит от модификации пенициллинсвязывающих белков. Пенициллинрезистентные пневмококки встречаются во всех странах мира, однако их частота достаточно широко варьирует – от 30 до 70% [9]. Данные эпидемиологических исследований в России свидетельствуют о выделении в период 2004–2009 гг. 8,1–11,2% микробиологически устойчивых изолятов пневмококка. При этом клинически значимая устойчивость (МПК ≥ 2 мкг/мл) определяется только у 1,2% штаммов и

успешно преодолевается путем увеличения дозы амоксициллина [10]. Резистентность пневмококка к макролидам также встречается повсеместно и колеблется от 10 до 50%. Альтернативой амоксициллину являются защищенные пенициллины или цефалоспорины II и III поколения, хотя их антипневмококковая активность уступает аминопенициллинам. Важно отметить, что противопоказанием для применения других бета-лактамов является только жизнеугрожающая аллергия на пенициллин (IDSA, 2012) [11]. Установлено, что в России к 2007 г. частота нечувствительных к эритромицину штаммов пневмококка не превышала 12%, однако на сегодняшний день, по данным Пегас IV, резистентность достигла 20% [12], в связи с этим эмпирическое назначение макролидов для лечения пневмококковой инфекции сопряжено с высоким риском неудачи лечения. Устойчивость пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) в настоящее время не является реальной проблемой для РФ, в связи с чем они рассматриваются как препараты второго выбора. Устойчивость пневмококков к ко-тримоксазолу и тетрациклину превышает 20%, что свидетельствует о нецелесообразности указанных препаратов для эмпирической терапии пневмококковых инфекций [13].

H. influenzae – второй по значимости инфекционный этиологический возбудитель риносинусита и отита как у детей, так и у взрослых. Зачастую создаются ассоциации пневмококка и гемофильной палочки [3]. Ключевой проблемой АБТ-резистентности *H. influenzae* является продукция β -лактамаз. Микроорганизм малочувствителен к пенициллину, из бета-лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, в том числе защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколений. В последние годы частота продукции *H. influenzae* β -лактамаз в Москве составляла до 10%, однако у определенных категорий пациентов при иммунокомпрометации или при хронизации процесса она превышает 20%, что ограничивает возможности незащищенных аминопенициллинов. Цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в РФ не зарегистрировано. Фармакодинамические характеристики макролидов и особенности чувствительности *H. influenzae* к этим антибиотикам дают возможность считать этот микроорганизм устойчивым к макролидным антибиотикам, хотя интерпретация результатов оценки чувствительности *H. influenzae* к макролидам является спорным моментом.

M. catarrhalis является редким и маловирулентным респираторным патогеном и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов. К особенностям *M. catarrhalis* относится наблюдаемая повсеместно высокая частота продукции β -лактамаз. Так, в России этот показатель составляет 90–98%. Частота устойчивости к антибактериальным препаратам (фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) отсутствует или минимальна [13].

S. pyogenes. В структуре острого тонзиллита и фарингита до 70–80% приходится на вирусные инфекции и около 20–30% на бактериальные возбудители, в основном это

S. pyogenes (бета-гемолитический стрептококк А (БГСА)) [14]. БГСА требует обязательного назначения АБТ, причем целью назначения АБП является не только устранение симптомов тонзиллофарингита, но и эрадикация из ротоглотки и профилактика возникновения иммуноопосредованных осложнений. Микроорганизм высокочувствителен ко многим антибактериальным препаратам. Длительность АБТ составляет 10 дней. Весьма затруднительным бывает проведение дифференциального диагноза между вирусным и БГСА-обусловленным тонзиллитом и фарингитом. В таких ситуациях «золотым стандартом» является экспресс-тест на поверхностный антиген БГСА [11, 15]. Иногда для лечения стрептококковых инфекций могут применяться респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин), ко-тримоксазол и хлорамфеникол [13]. При хроническом течении профиль этиологических микроорганизмов может меняться, и, наряду с *Streptococcus spp.*, включая БГСА, чаще встречаются *S. aureus*, *S. pneumonia*, *E. coli*, *Arcanobacterium haemolyticum*, атипичные микроорганизмы *M. pneumonia* и *C. pneumonia*, что вносит некоторые коррективы в стартовую антибактериальную терапию. Так, при использовании пенициллинов или амоксициллина в предшествующие 3 месяца или при рецидивирующем стрептококковом тонзиллите или фарингите показана терапия амоксициллином/клавуланатом или пероральными цефалоспоридами.

Атипичные микроорганизмы (*M. pneumonia*, *C. pneumonia*). На сегодняшний день вклад атипичной флоры в общую инфекционную структуру заболеваний ЛОР-органов является предметом дискуссий и, по мнению различных авторов, составляет 15–30% [16]. Обсуждается вопрос, являются ли они истинной причиной острых инфекций ВДП или комменсалами. Реальная частота атипичных микроорганизмов зависит от географического региона, сезонности, возраста и популяции пациентов. Эпидемиологические свидетельства значения атипичных микроорганизмов выявлены преимущественно при трахеитах, бронхитах и пневмонии. Возможность задуматься об атипичной флоре позволяет неудовлетворительный клинический эффект от бета-лактамов АБТ в течение 48–72 часов у пациентов без иммунокомпрометации с инфекцией ВДП. Также хорошо известно, что классические проявления трахеита, ларингита, острого бронхита, ОРВИ маскируют клинические проявления атипичной пневмонии, в связи с чем на постановку этого диагноза затрачивается гораздо большее время в отличие от типичной пневмонии. Имеются сообщения о доминирующей роли микоплазмы (20–30%) у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания и часто болеющих детей. Так, в 2013 г. Европейской академией аллергии и клинической иммунологии продемонстрировано, что некоторые вирусы и бактерии ассоциированы с развитием и обострением бронхиальной астмы, и на долю микоплазм и хламидий у детей в возрасте 6–17 лет приходится приблизительно 25% [17, 18]. Эпидемиологические исследования акцентируют значение микоплазменной и хламидийной инфекции, наряду с условно-патогенной и герпесовирусной инфекциями, у детей с ларингитом, бронхитом и пневмонией [17, 19–23]. Также частота выявления атипичной флоры у детей с рецидивирующими ОРЗ достигает 54% по сравнению

с здоровыми, где это значение составляет менее 4% [17]. Авторами высказано предположение, что именно атипичные микроорганизмы играют определенную роль в хронизации процесса инфекций дыхательных путей. В этих исследованиях была продемонстрирована клиническая эффективность макролидов, превосходящая бета-лактамы, независимо от возраста и клинического диагноза. Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, являются макролиды и респираторные фторхинолоны. Следует отметить, что для макролидов характерно не только антибактериальное, но и противовоспалительное и иммуномодулирующее свойство, что вместе с хорошим профилем безопасности делает макролиды очень привлекательными [24]. Не менее значимым является и ограниченное использование фторхинолонов в педиатрической практике или их использование у детей только по жизненным показаниям. Также нельзя не отметить проблему существования бактериальных биопленок – структур, которые являются существенными факторами вирулентности микроорганизмов при хроническом течении среднего отита, тонзиллита, синусита [25–28]. Способность микроорганизмов образовывать такие сообщества является одной из возможных причин неэффективности антибиотикотерапии. К числу антибиотиков, способных преодолеть липидный слой биопленки, относятся фторхинолоны [29], а 14- и 15-членные макролиды тормозят образование альгината биопленок, обеспечивающего адгезию бактерий на биологические поверхности [30, 31].

Bordetella pertussis. Еще одной проблемой является длительный кашель, который, несмотря на проводимую вакцинацию, нередко обусловлен коклюшем. *B. pertussis* выявляется в 17–37% случаев длительного кашля [17]. В результате 12 рандомизированных и псевдорандомизированных контролируемых исследований с 1720 участниками, описанных в Кокрейновском обзоре, показано, что краткосрочные курсы азитромицина (в течение 3 дней) или кларитромицина (7 дней) не уступают по эффективности 14-дневному курсу эритромицина, но отличаются меньшей частотой нежелательных лекарственных реакций [32].

Таким образом, несмотря на то что макролиды перестали занимать ведущие позиции при заболеваниях ВДП, они не стали от этого менее значимы и продолжают активно использоваться в ситуациях, когда вероятность атипичной флоры или *B. pertussis* наиболее высока.

Инфекции ВДП при сахарном диабете (СД). Этиопатогенетическое лечение, несомненно, должно учитывать и особенности протекания инфекционного процесса верхних дыхательных путей у некоторых групп пациентов. Таковыми являются, например, лица, страдающие сахарным диабетом (СД). Они требуют особо пристального внимания и со стороны оториноларингологов, и со стороны эндокринологов. Бактериальные инфекции приводят к метаболическим нарушениям и декомпенсации углеводного обмена, что, в свою очередь, утяжеляет воспалительный процесс и способствует появлению осложнений [33]. Для больных СД, независимо от типа, характерна повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям, связанная с наруше-

нием иммунного статуса, что характеризуется изменением как клеточного, так и гуморального иммунитета. У них отмечается снижение таких показателей, как фагоцитарное число и фагоцитарный индекс моноцитов и нейтрофилов, уменьшается фагоцитарная активность [34, 35]. Характерно нарушение защитных свойств слизистых оболочек вследствие их сухости при декомпенсации СД и снижения мукоцилиарного клиренса, а также развития микроциркуляторных расстройств [36]. Известно, что все виды нарушений углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе, постпрандиальная гипергликемия, СД – достоверно сопряжены с воспалением. При этом более высокие уровни гликозилированного гемоглобина ассоциированы с большей интенсивностью воспалительной реакции, что сопровождается рисками развития гнойных осложнений и замедлением репаративно-регенерационных процессов [37].

Как было изложено выше, в развитии острых и хронических риносинуситов и отитов ведущая роль принадлежит *S. pneumonia* и *H. influenza*, однако нередко у пациентов с СД возбудителями могут стать грамположительные микроорганизмы: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*; грамотрицательные бактерии *E. coli*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*; анаэробы *P. mirabilis*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* spp., грибковые микроорганизмы родов *Aspergillus*, *Mucor* [38]. Возникновение тяжело протекающего некротизирующего (злокачественного) наружного и среднего отита часто встречается среди больных СД (86–90%) и вызвано *P. aeruginosa* [39]. При развитии инфекционно-воспалительного процесса в ЛОР-органах на фоне декомпенсации СД отмечено затяжное течение заболевания с высоким риском развития гнойных осложнений [36].

У иммуноскомпрометированных пациентов, включая пациентов с СД, стартовая антибактериальная терапия при обострении хронических заболеваний со стороны ЛОР-органов должна быть ориентирована на грамотрицательную флору. При неосложненном течении используют амоксициллин-клавуланат, или цефалоспорины 3–4-го поколений, или респираторные фторхинолоны. При развитии некротизирующего отита препаратами выбора являются ципрофлоксацин + рифампицин, альтернативными – имипенем, цефтазидим + амикацин или цефоперазон/сульбактам + амикацин. Длительность терапии должна составлять не менее 2 недель [40].

Поскольку больные СД часто имеют нарушения функции почек, связанные с диабетической нефропатией, необходимо корректировать дозу антибиотиков в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. Очень важно добиться компенсации углеводного обмена. Для этого больным должна быть увеличена доза инсулина, а пациентам, находящимся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, рекомендован перевод на инсулинотерапию под контролем гликемии. Для улучшения управляемости уровнем глюкозы целесообразна дробная терапия инсулинами короткого действия или беспиновыми инсулинами, например аналог человеческого инсулина гларгин. После разрешения воспалительного процесса можно вернуться на привычный пациенту режим сахароснижающей терапии.

Определенный интерес представляют широко используемые в терапии риносинуситов топические стероиды (EPOS-2012, уровень доказательности Ib). По данным обзора Cochrane, топические стероиды позволяют улучшить клинические результаты лечения риносинуситов [41]. Они обладают противовоспалительным и противоотечным действием, способны подавлять выработку слизи и выход жидкости из сосудистого русла, а также уменьшают нейрогенные факторы воспаления. Кортикостероиды не действуют на нейтрофилы и макрофаги, не изменяя, таким образом, иммунный ответ на бактериальную инфекцию, поэтому гнойный воспалительный процесс не является противопоказанием для назначения современных топических кортикостероидов [42]. Для пациентов, страдающих СД, крайне важна не только эффективность, но и безопасность этих препаратов. Низкая биодоступность топических стероидов при интраназальном применении сводит практически к минимуму системные побочные эффекты. Так, при применении топических стероидов не зафиксированы изменения уровня АКТГ и кортизола, однако имеются данные о появлении симптомов гиперкортицизма при неправильном применении и при многократном превышении дозы, из-за чего может возникнуть системная абсорбция [43].

НПВС при заболеваниях ВДП и челюстно-лицевой хирургии. Любое инфекционное заболевание сопровождается воспалением и болевым синдромом, при этом заболевания ВДП не являются исключением, что нередко заставляет пациентов в острой стадии заболевания ЛОР-органов прибегать к использованию нестероидных противовоспалительных препаратов. Основные показания для применения НПВП представляют широкий спектр воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. НПВП применяются в основном в качестве симптоматической терапии, уменьшения боли, воспаления и снижения температуры. Анальгетический эффект группы НПВП обусловил их применение при болевом синдроме различной локализации: головная и зубная боль, люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит, болевой синдром при онкологических заболеваниях, посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением. НПВП применяют при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов с выраженным болевым синдромом (в составе комплексной терапии): фарингите, тонзиллите, отите, лихорадочном синдроме при простудных заболеваниях и гриппе.

Подтверждение эффективности применения НПВС при данной патологии нашло отражение в нескольких клинических исследованиях. В клинических рекомендациях EPOS использование НПВС и ацетилсалициловой кислоты рекомендовано при вирусном и поствирусном остром риносинусите с противовоспалительной целью (уровень доказательности Ib) [44].

На фармацевтическом рынке существуют оригинальные препараты (бренды) и воспроизведенные (дженерики, или генерики). С 2013 г. в России зарегистрирован аналог нимесулида – препарат Нимесан (компания «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд», Индия). $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1–2 часа, 98% дозы выводится с мочой в течение

24 часов. Доказанная эффективность и безопасность в сочетании с удобством формы (таблетки Нимесана имеют уникальную среди нимесулидов треугольную форму, легко делятся и растворяются уже в ротовой полости) и доступностью цены позволяют рекомендовать нимесулид (Нимесан) к широкому клиническому применению в РФ.

Имеются указания об эффективности селективных ингибиторов ЦОГ2 в терапии заболеваний ЛОР-органов. Так, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование нимесулида по сравнению с бензидамином у 50 амбулаторных пациентов с острым отитом и синуситом показало, что применение нимесулида в составе комплексной терапии привело к немедленному и значительному уменьшению всех признаков воспаления, головной боли и понижению температуры, которые достигали почти полного разрешения в течение 10 дней. Переносимость нимесулида была лучше, чем бензидамин: один случай изжоги умеренной степени и сонливость на фоне приема нимесулида по сравнению с 11 эпизодами жалоб на ощущение дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, сухости во рту, сонливость, которые были связаны с использованием бензидамин [45]. При проведении двойного слепого сравнительного исследования эффективности нимесулида (100 мг 2 раза в день) по сравнению с напроксеном (500 мг 2 раза в день) у 53 взрослых пациентов с небактериальным острым тонзиллитом и фарингитом было продемонстрировано превосходство нимесулида над напроксеном, которое выражалось в более быстром и полном разрешении основных признаков воспаления к концу терапии (7–8-е сутки). При оценке профиля безопасности было показано, что при приеме нимесулида не зарегистрировано ни одного пациента с нежелательными реакциями в отличие от пациентов, принимавших напроксен, сообщавших о 2 эпизодах болей в эпигастрии умеренной интенсивности [46]. Выраженный быстрый и полный противовоспалительный и обезболивающий эффект делают привлекательным применение нимесулида в послеоперационном ведении пациентов. Так, в двойном слепом исследовании применения нимесулида 200 мг/сут или напроксена 500 мг/сут у пациентов после проведения операций на ЛОР-органах было показано, что оба препарата способны предотвратить развитие или уменьшение признаков и симптомов воспаления (спонтанная боль, затруднение при жевании и глотании, припухлость, гиперемия, мышечные контрактуры, плохое качество сна), при этом эффективность нимесулида была выше, чем у напроксена, хотя оба препарата переносились одинаково хорошо [47]. Отечественное исследование по оценке эффективности препаратов кетопрофена и нимесулида на различных стадиях послеоперационного периода при операциях на околоносовых пазухах и в полости рта показало, что нимесулид по сравнению с кетопрофеном обеспечивает лучший противовоспалительный эффект, и при его применении возможна ранняя отмена антибактериальных препаратов [48]. Безопасность нимесулида в сочетании с удобством лекарственной формы и доказанной эффективностью позволяет его рекомендовать на различных сроках ведения пациентов в послеоперационном периоде в челюстно-лицевой хирургии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционные заболевания ДП по-прежнему находятся в фокусе внимания, что обусловлено их распространенностью, риском развития осложнений, особенностями выбора стартовой антибактериальной терапии в условиях растущей резистентности микроорганизмов, а также обязательной оценкой коморбидного фона и сопутствующей терапии. Согласно стратификации СКАТ, при острых неосложненных инфекциях у пациента без коморбидности и риска наличия резистентной флоры целесообразно и экономически оправданно назначение антибиотика, способного подавить наиболее актуальных возбудителей заболевания: амоксициллин 1,5–2 г/сут или амоксициллин/клавуланат в стандартных дозах 4:1 или 7:1. У ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск развития инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить недавний контакт с медицинскими учреждениями или прием антибиотиков. С целью преодоления устойчивости штаммов пневмококка пациентам с факторами риска резистентности следует рекомендовать амоксициллин/клавуланат в высоких дозах 14:1 (до 3–4 г/сут по амоксициллину); возможно назначение цефалоспоринов II–III поколения: цефдиторена 400 мг/сут, цефуроксима аксетила 1 г/сут, цефтибутена 400 мг/сут, цефиксима 400 мг/сут, цефтриаксона в дозе 2–4 г/сут в/в. При аллергии на пенициллины и цефалоспорины используют макролиды: кларитромицин 500 мг – 1 г/сут, джозамицин 1–2 г/сут, азитромицин (Азитрал) 500 мг/сут. Также макролиды остаются незаменимыми препаратами в клинических ситуациях с подозрением на присутствие атипичных микроорганизмов или при коклюше. К антибактериальным препаратам, к которым практически не отмечается устойчивости среди респираторных патогенов, относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (500 мг–1 г/сут), в связи с чем данные препараты являются средствами второго выбора [49, 50].

Назначая любые препараты, в том числе и АБТ, следует оценивать тяжесть течения основного заболевания, сопутствующую патологию и прием других лекарственных препаратов. Выбирая АБТ, в первую очередь мы задумываемся об эффективности проводимой терапии, при этом риски возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) обычно уходят на второй план. За исключением анафилаксии, они бывают ожидаемыми и требуют клинического и/или лабораторного мониторинга. При этом тщательный сбор фармакологического анамнеза, совокупная оценка сопутствующей терапии, наличие коморбидности, знание клинической фармакологии позволяют минимизировать НЛР, мониторировать и профилактизировать их развитие и своевременно предпринимать меры для их ликвидации. Не следует пренебрегать клинической оценкой изменений со стороны центральной нервной системы в случае применения фторхинолонов или жалобами на дисфункцию органов ЖКТ, возникновение которых не всегда обусловлено дисбиозом кишечника. Так, клавуланат стимулирует кишечную

моторику, а макролиды активируют мотилиновые рецепторы. Важное клиническое значение имеет способность лекарственных средств и фитопрепаратов ингибировать или индуцировать изоферменты цитохрома P450 и/или влиять на транспортеры (гликопротеин Р) [51, 52]. Не следует заблуждаться, что короткий курс АБТ не способен вызвать нежелательные межлекарственные взаимодействия с другими препаратами или препаратами растительного происхождения. Так, хорошо известно, что кларитромицин в комбинации с варфарином способен увеличить риски кровотечения за счет способности ингибировать CYP3A4. Другим примером могут служить респираторные фторхинолоны, которые не зависят от печеночного метаболизма, но для которых гликопротеин Р является субстратом. Так, наше собственное исследование фармакокинетики респираторных фторхинолонов (левофлоксацина 500 мг) у пациентов с инфекцией дыхательных путей в комбинации с индукторами гликопротеина Р (зверобоем продырявленным) показало, что концентрация этого антибиотика достигала минимально допустимых значений ($C_{\max}$ $4,1 \pm 0,4$ мкг/мл), что находит подтверждение в других исследованиях [53–55].

В практике любого врача, в том числе и отоларинголога, проблема обезболивания и применения противовоспалительных препаратов не является этиологически значимой, но из-за этого не становится менее актуальной. В качестве симптоматической и патогенетической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, ликвидации болевого синдрома после хирургических вмешательств целесообразно применять препараты из группы НПВС. Оценивая эффективность и безопасность НПВС в терапии острых ЛОР-заболеваний, следует подчеркнуть, что селективные ингибиторы ЦОГ2, например нимесулид (Нимесан), демонстрируют лучший профиль безопасности по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ при аналогичном анальгезирующем эффекте, а короткие сроки применения сводят к минимуму риски развития НЛР. Наряду с ожидаемыми побочными эффектами, также необходимо учитывать и проблему межлекарственных взаимодействий [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе антибиотика для эмпирической терапии ЛОР-инфекций необходимо отдавать предпочтение препаратам, которые высокоактивны в отношении предполагаемых возбудителей, создают эффективные терапевтические концентрации в тканях и жидкостях органов дыхания с минимальным риском индукции резистентности. Препараты должны обладать оптимальным профилем безопасности и быть удобными в применении. Планируя лечение, следует учитывать коморбидные состояния и сопутствующую терапию, которые в ряде случаев могут клинически значимо повлиять на эффективность и безопасность терапии.

Применение НПВС, в том числе нимесулида (Нимесан), требуется в тех случаях заболеваний верхних дыхательных путей, когда необходимо быстрое облегчение состояния и функциональное восстановление пациентов, что связано со способностью препарата быстро оказывать обезболивающий и противовоспалительный эффект.



НИМЕСАН®
5 : 0
БОЛЬ



ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И БОЛИ



НИМЕСАН®

Нимесулид таблетки 100 мг №20
Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риску, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией
обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



SHREYA®
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

РЕКЛАМА Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы терапии ЛОР-заболеваний. Результаты X Научно-практической конференции. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*, 2012, 2.
2. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему. *РМЖ*, 2014, 9: 643.
3. van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JWA, de Steenhuijsen Piers WAA, Bosch AATM, van Gils EJM, et al. (2012) Associations between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay between Viruses and Bacteria. *PLoS ONE* 7(10): e47711. doi:10.1371/journal.pone.0047711.
4. SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) http://www.antimicrob.net/upload/files/strategy_201672.pdf.
5. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(2): 195-9.
6. Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(2).
7. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса б-лактамов. *РМЖ (Болезни дыхательных путей. Антибиотики)*, 2007, 15(7): 572.
8. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.Б. Проблема антибактериальной резистентности при инфекциях ЛОР-органов: возможно ли решение? *РМЖ. Оториноларингология*, 2016, 4: 212-216.
9. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск. 2005: 32-40.
10. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксицилина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология*, 2008, 2.
11. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): 1-17. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis629>.
12. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации 2016 г. *Consilium Medicum Педиатрия (Прил.)*, 2016, 04: 10-20.
13. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consilium Medicum*, 2007, 1: 75-79.
14. Kasper DL, Fauci AS. *Harrison's infectious diseases*. 2nd Edition. Medical, 2012. p. 192, 519, 740, 744.
15. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации). *РМЖ*, 2015, 3: 115.
16. Национальное руководство по оториноларингологии. Под редакцией В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С 654, 655, 675.
17. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2009, 11(2): 143-47.
18. Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. и др. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(6): 108-13.
19. Wu Z, Li Y, Gu J, Zheng H et al. Detection of viruses and atypical bacteria associated with acute respiratory infection of children in Hubei, China. *Respirology*, 2014, 19(2): 218-24. doi: 10.1111/resp.12205. Epub 2013 Nov 20.
20. Sung RY, Chan PK, Tsen T, Li AM, Lam WY, Yeung AC, Nelson EA. Identification of viral and atypical bacterial pathogens in children hospitalized with acute respiratory infections in Hong Kong by multiplex PCR assays. *J Med Virol*, 2009, 81(1): 153-9. doi: 10.1002/jmv.21364.
21. Grassi T, Mancini F, Ciervo A, Vescio MF, Ghazal A et al. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, and influenza in children with respiratory infections in Alexandria, Egypt. *J Infect Dev Ctries*, 2014, 13, 8(3): 379-83. doi: 10.3855/jidc.4458.
22. Pandey A, Chaudhry R, Nisar N, Kabra SK. Acute respiratory tract infections in Indian children with special reference to Mycoplasma pneumoniae. *J Trop Pediatr*, 2000, 46(6): 371-4.
23. Левина А.С., Бабченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2017, 62(2): 72-76.
24. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. Под ред. Федосеева Г.Б. С-Петербург: Нормед-издат. 1998.
25. Jensen RG, Johansen HK, Bjarnsholt T, et al. Recurrent otorrhea in chronic suppurative otitis media: is biofilm the missing link? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017 May 2.
26. Homøe P, Bjarnsholt T, Wessman M, et al. Morphological evidence of biofilm formation in Greenlanders with chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009 Oct, 266(10): 1533-8.
27. Cirkovic I, Pavlovic B, Bozic DD, et al. Antibiofilm effects of topical corticosteroids and intranasal saline in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps depend on bacterial species and their biofilm-forming capacity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017 Apr, 274(4): 1897-1903.
28. Kosikowska U, Korona-Głowniak I, Niedzielski A et al. Nasopharyngeal and Adenoid Colonization by Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae in Children Undergoing Adenoidectomy and the Ability of Bacterial Isolates to Biofilm Production. *Medicine (Baltimore)*, 2015 May, 94(18): e799.
29. Международная научно-практическая конференция «Управление антимикробными препаратами и инфекционный контроль» Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. Москва, 2016.
30. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М., Атлашкин Д.Н. Макролидные антибиотики и их место в лечении бактериальных инфекций верхних дыхательных путей. doi: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-52-56>.
31. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004: 253-70.
32. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 25(1): CD004404. DOI 10.1002/14651858.CD004404.pub2.
33. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *N Infect Dis Clin North Am*, 2007, 21(3): 617-38.
34. Юшкина М.А. Особенности течения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом <http://medical-diss.com/medicina/osobennosti-techeniya-gnoyno-vozpallitelnyh-zabolevaniy-lor-organov-u-bolnyh-saharnym-diabetom#ixzz4j3mqwe6D>.
35. Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012 Mar, 16(Suppl1): S27-S36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
36. Бирюкова Е.В., Гуров А.В., Юшкина М.А. Сахарный диабет и гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов. *Сахарный диабет*, 2012, 2: 54-59.
37. Процаев К.И., Ильинский А.Н., Зезулин П.Н., Филиппов С.В. Нейроиммуноэндокринные аспекты хронического воспаления в генезе сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого возраста. <http://gerontology.esrae.ru/9-100>.
38. Бойкова Н.Э., Эльзун Г.Б. Острая гнойная патология ЛОР-органов: подходы к лечению. *РМЖ*, 2009, 2: 78.
39. Rubin GJ, Bransletter BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotizing) external otitis: clinical, radiological and anatomic correlations. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, 4: 34-39.
40. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1906-12.
41. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 4: CD005149.
42. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб. Полифорум Групп, 2014.
43. Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5): e146-57. doi:10.2500/ajra.2013.27.3950.
44. EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012) http://www.south-easternstatesrhinology.org/files/2013_SpeakerTalks/EPOS Pocketguide 2012.pdf.
45. Milvio C. Nimesulide for the treatment of painful inflammatory process in the ear, nose and throat areas: a double-blind controlled study with benzydamine. *J Int Med Res*, 1984, 12(6): 327-32.
46. Nouri E, Monti T. Nimesulide granules for the treatment of acute inflammation of the ear, nose or throat. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 103-6.
47. Ferrari Parabita G, Zanetti U, Scavini F, Rossi D, Scariabarrozi I. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs*, 1993, 46(Suppl 1): 171-3.
48. Саватеева Д.М., Коженков К.А. Современные тенденции в лечении острого среднего отита. *Медицинский совет*, 2016, 18: 80-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-80-85>.
49. Утвержденные клинические рекомендации РФ по острому среднему отиту. <http://glavotolar.ru/documents/>
50. Клиническая фармакология: учебник для вузов. Под ред. В.Г. Кукеса, 4-е издание, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
51. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*, 2016, 2: 4.
52. Цыганко Д.В. Доклад на I Московском форуме молодых фармакологов, организованном Секцией молодых ученых Общества фармакогенетики, фармакогеномики и персонализированной терапии в рамках конференции «Вотчаловские чтения».
53. Iwasaki M, Koyanagi S, N Suzuki, Katamune S, Matsunaga N, N Watanabe, Takahashi M, T Izumi, Ohdo S. Daily modulation in intestinal absorption of P-glycoprotein substrates in monkeys. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(1): 29-37. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.114.096735>.
54. Naruhashi K, Tamai I, et al. Active intestinal secretion of new quinolone antimicrobials and the partial contribution of P-glycoprotein. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53(5): 699-709.
55. https://www.drugs.com/drug_interactions.html.



Российское общество онкогематологов
Российская медицинская академия последипломного образования
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
Европейская ассоциация гематологов (ЕНА)
ТС Онколожди

ROHS



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

Tomorrow's
Solutions for Oncology

XIV РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

26–27 октября 2017
Москва

Глубокоуважаемые коллеги!

От имени Российского общества онкогематологов, Европейской гематологической ассоциации и лично академика РАН. И.В. Поддубной рады пригласить вас принять участие в XIV Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», которая состоится 26–27 октября 2017 г. в Москве.

Обязательная бесплатная **регистрация** на сайте www.conferenceml.com открыта до **16 октября 2017**.

Подача тезисов для постерной сессии осуществляется на сайте конференции до **4 сентября 2017**. Авторам лучших постеров будет предоставлена возможность выступить с сообщением в рамках соответствующей сессии конференции.

Впервые в рамках конференции будут вручены **награды за достижения в области онкогематологии** в России. Голосование будет открыто на сайте конференции.

Организация конференции возложена на компанию ТС Онколожди. С любыми вопросами, связанными с конференцией, вы можете обращаться по адресу lymphoma@tsoncology.com

Место проведения конференции: Гостиница Холидей Инн Сокольники, Москва, Русаковская ул., д. 24

www.conferenceml.com

До встречи на конференции!

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Аллергический ринит как одно из наиболее распространенных неинфекционных респираторных воспалительных заболеваний представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Течение аллергического ринита, его влияние на патологию других органов и систем, вероятность развития осложнений и многие другие аспекты данной патологии во многом определяются своевременной диагностикой и адекватным лечением. В основе патогенеза аллергического ринита лежит аллергическая реакция немедленного типа. Гистамин представляет собой важнейший биогенный амин, физиологический регулятор деятельности различных клеток и систем и один из основных медиаторов аллергических реакций немедленного типа. В терапии аллергического ринита одно из ключевых мест занимают антигистаминные препараты. Одним из таких высокоэффективных современных антигистаминных препаратов является левоцетиризин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения. Левоцетиризин влияет на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, снижает проницаемость сосудов и миграцию эозинофилов, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, существенно влияет на формирование отека тканей и продукцию слизи, предупреждает развитие и значительно облегчает течение аллергической реакции, обладает противозексудативным, противозудным и противовоспалительным действием, а также выраженной способностью к устранению назальной обструкции у больных сезонным аллергическим ринитом. Новый препарат левоцетиризина Аллервэй®, биоэквивалентный оригинальному лекарственному средству, представляет определенный интерес для врачей различных специальностей.

Ключевые слова: аллергический ринит, назальная обструкция, качество жизни, гистамин, патогенетическое лечение, антигистаминные препараты, левоцетиризин, Аллервэй®.

G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., A.N. SLAVSKY, PhD in medicine, D.M. PSHONKINA

First Moscow state medical university to them I. M. Sechenov

POSSIBILITIES OF USE OF THE MODERN ANTIHISTAMINE MEDICINES IN THERAPY OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis as one of the most common non-infectious respiratory inflammatory diseases is a global public health problem. The course of allergic rhinitis, its effect on the pathology of other organs and systems, the likelihood of complications and many other aspects of this pathology are largely determined by timely diagnosis and adequate treatment. At the heart of the pathogenesis of allergic rhinitis is the immediate allergic reaction. Histamine is the most important biogenic amine, the physiological regulator of the activity of various cells and systems and one of the main mediators of allergic reactions of immediate type. In the treatment of allergic rhinitis, one of the key places is occupied by antihistamines. One of such highly effective modern antihistamines is levocetirizine – a blocker of H1 histamine receptors of the second generation. Levocetirizine affects the histamine-dependent stage of allergic reactions, reduces vascular permeability and eosinophil migration, limits the release of inflammatory mediators, significantly influences the formation of edema of the tissues and the production of mucus, prevents development and greatly facilitates the course of the allergic reaction, has antieozinophilic, antipruritic and anti-inflammatory effects, and a pronounced ability to eliminate nasal obstruction in patients with seasonal allergic rhinitis. The drug levocetirizine Allerway®, bioequivalent to the original drug, is of definite interest to physicians of various specialties.

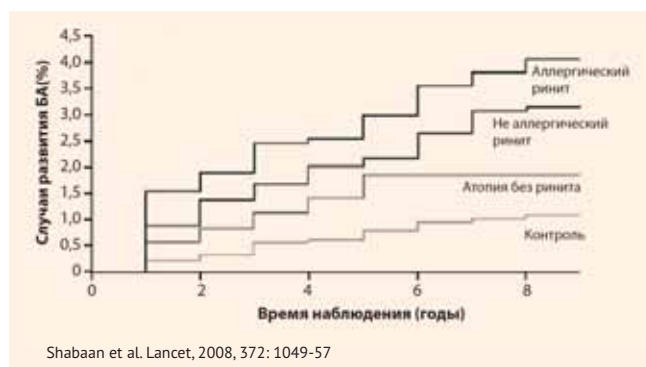
Keywords: allergic rhinitis, nasal obstruction, quality of life, histamine, Pathogenetic treatment, antihistamines, levocetirizine, Allerway®.

Аллергический ринит представляет собой глобальную проблему здравоохранения и является одним из наиболее распространенных неинфекционных респираторных заболеваний в человеческой популяции. Несмотря на то что аллергический ринит как нозологическая форма известен еще с древних времен, распространенность данной патологии значительно увеличилась только в последние 50–60 лет. В настоящее время, по самым консервативным оценкам, аллергическим ринитом страдают более полумиллиона человек в мире (10–25% всего населения), в некоторых странах симптомы наблюдаются почти у половины под-

ростков. Пациенты с жалобами, обусловленными аллергическим воспалением в полости носа, обращаются в медицинские учреждения к различным специалистам – врачам общей практики, оториноларингологам, аллергологам, терапевтам, педиатрам. Течение аллергического ринита, его влияние на патологию других органов и систем, вероятность развития осложнений и многие другие аспекты данной патологии во многом определяются своевременной диагностикой и адекватным лечением (рис. 1) [1–3].

Согласно определению ВОЗ, аллергический ринит (АР) – интермиттирующее или постоянное воспаление

Рисунок 1. Аллергический ринит – фактор риска бронхиальной астмы



слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, обусловленное действием аллергенов. Симптоматика аллергического ринита разнообразна. Как правило, различают основные, дополнительные и общие неспецифические симптомы. К основным симптомам относятся ринорея; чиханье; зуд, реже – чувство жжения в носу, которые могут сопровождаться «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу вверх); заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса; снижение обоняния. Дополнительно у больных АР могут наблюдаться раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа; носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания; боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита); боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тулобита). Общими неспецифическими проявлениями АР являются слабость, недомогание, раздражительность; головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации

внимания; нарушение сна, подавленное настроение; редко – повышение температуры (рис. 2) [1–4]. Хотя проявления АР не несут угрозу для жизни, они, как правило, тягостны для больного, отрицательно влияют на работоспособность и качество жизни, а также могут сопровождаться физическими, умственными и эмоциональными осложнениями, особенно в детском и подростковом возрасте. Следует учитывать, что показатель качества жизни существенно снижается при любых заболеваниях полости носа или околоносовых пазух. По данным некоторых исследований, пациенты с аллергическим ринитом часто страдают от перемен в настроении, хронической усталости, депрессии, особенно выражены данные жалобы при среднетяжелой и тяжелой формах АР (рис. 3) [5–9].

Согласно классической классификации, в зависимости от этиотропного фактора патологического процесса различают круглогодичный (КАР) с наличием симптомов в любое время года, сезонный (САР), для которого характерна четкая взаимосвязь с календарем пыления растений, и профессиональный аллергический ринит. Причиной развития КАР чаще всего являются аллергены клещей домашней пыли, насекомых, млекопитающих, птиц и других животных, грибов, пищевых продуктов, лекарственных препаратов и некоторых домашних растений. Сезонный АР обусловлен контактом с пыльцой различных растений, включая деревья, злаки и сорные травы. Частота возникновения и продолжительность симптомов САР зависит от климатической зоны проживания конкретного больного. Профессиональный АР встречается у лиц, которые по роду профессиональной деятельности контактируют с веществами, способными вызывать сенсibilизацию организма и участвовать в развитии реакций гиперчувствительности. Наиболее часто профессиональный аллергический ринит встречается у медиков, работников пищевой, деревообрабатывающей, косметической, парфюмерной и химической промышленности [10–14].

Рисунок 2. Симптоматика аллергического ринита

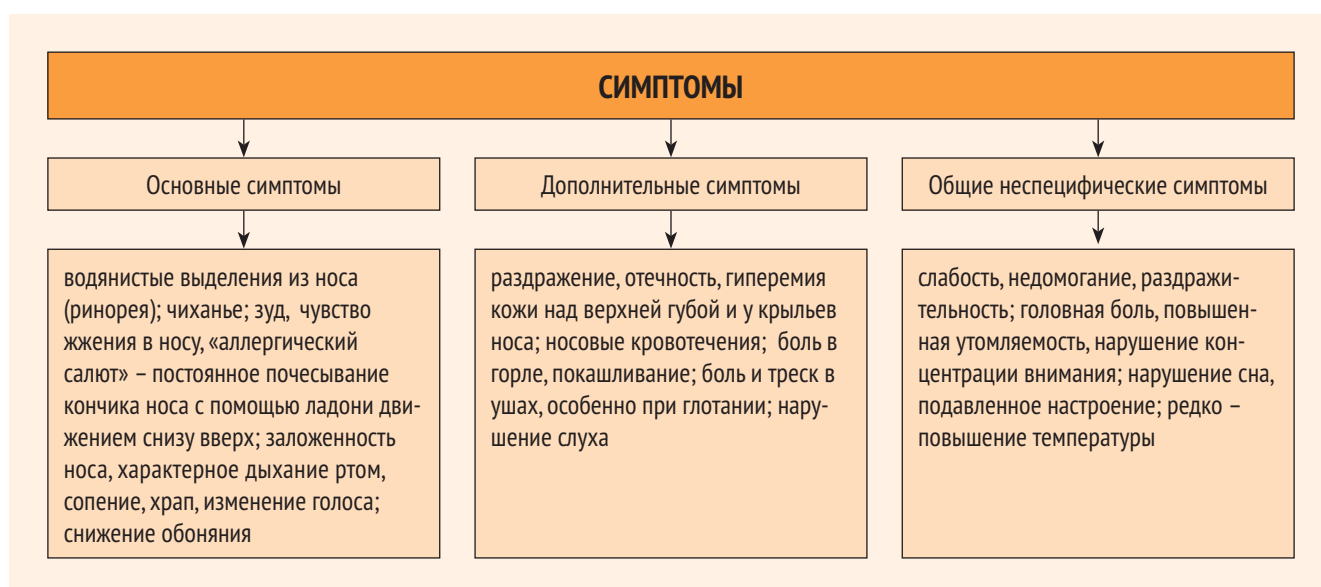
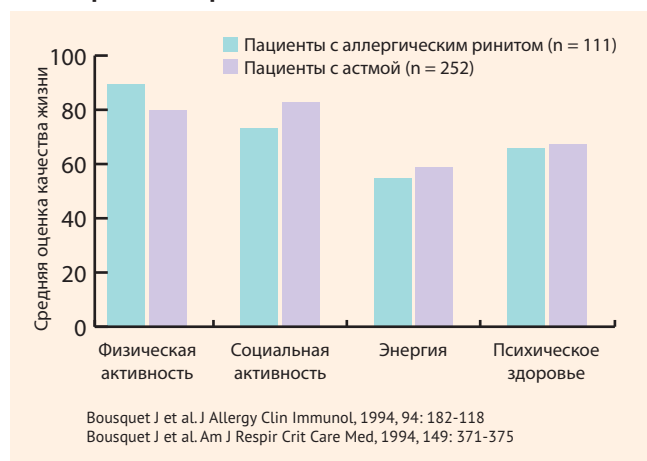


Рисунок 3. Сравнение качества жизни пациентов с аллергическим ринитом и астмой



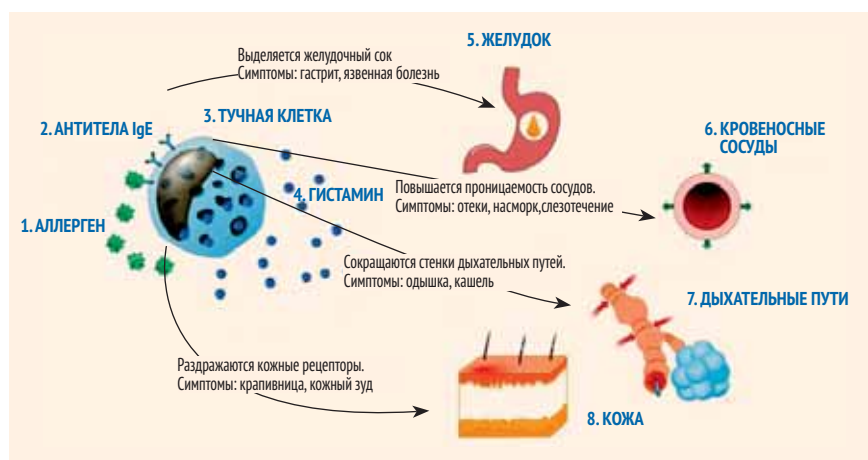
Длительность контакта пациентов с некоторыми пыльцевыми аллергенами, вариабельность контакта с бытовыми аллергенами в течение года и высокая частота встречаемости сочетанной сенсibilизации к пыльцевым и бытовым аллергенам обуславливают определенные трудности дифференциальной диагностики КАР и САР. Современная классификация аллергического ринита, основанная на продолжительности и тяжести симптомов, а также их влиянии на качество жизни, была предложена в 2001 г. и пересмотрена в 2008 и 2010 гг. рабочей группой по документу «ARIA» (Аллергический ринит и его влияние на астму) в сотрудничестве с ВОЗ. Согласно указанной новой классификации, по характеру течения различают интермиттирующий и персистирующий АР. Соответственно, симптомы беспокоят пациента менее 4 дней в неделю или менее 4 следующих друг за другом недель в течение года или заболевание продолжается более 4 дней в неделю и более 4 следующих друг за другом недель в году [12, 15].

В зависимости от степени выраженности симптомов различают аллергический ринит легкого, среднетяжелого и тяжелого течения. Легкая форма заболевания характеризуется отсутствием беспокоящих пациента симптомов, наличие как минимум одного из таких признаков свидетельствует о среднетяжелом течении заболевания [12, 16]. В настоящее время для АР все больше характерно развитие тяжелых и смешанных форм заболевания. На этом фоне нередко отмечается неэффективность проводимого лечения. Тяжелый АР, симптомы которого не поддаются полному контролю при применении адекватной современной фармакологической терапии, рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних отделов дыхательных путей (severe chronic upper airway disease – SCUAD). Как

правило, у таких пациентов отмечаются значительные нарушения качества жизни, сна, работоспособности, памяти, эмоционально-когнитивных функций [17]. Для больных с тяжелым течением АР характерно частое развитие коморбидной патологии. Так, по данным ряда исследований, симптомы сопутствующей патологии у пациентов с АР отмечались в 1,5–4,5 раза чаще, у почти половины больных АР среднетяжелого и тяжелого течения выявлена плохо контролируемая бронхиальная астма. Симптомы АР – стрессовый фактор, провоцирующий и усугубляющий тревожные реакции и аффективные расстройства у конкретного пациента, в том числе имеет место и обратное влияние [18, 19]. Исходя из вышеизложенного, выбор адекватной терапии больных АР является актуальной задачей врачей многих специальностей.

Как известно, в основе патогенеза аллергического ринита лежит аллергическая реакция немедленного типа, когда в результате контакта организма с провоцирующим аллергеном происходит реакция гиперчувствительности – опосредованное высвобождение гистамина иммуноглобулином IgE, после чего IgE-антитела связываются с поверхностью мембран тучных клеток. Гистамин представляет собой важнейший биогенный амин, физиологический регулятор деятельности различных клеток и систем и один из основных медиаторов аллергических реакций немедленного типа. Данное вещество в организме представлено двумя фракциями – эндогенным гистамином, образующимся из гистидина, поступившего в желудочно-кишечный тракт с пищевыми продуктами, и экзогенным, поступившим в организм с продуктами животного происхождения. Основными депо гистамина являются тучные клетки и базофилы. Связывание выделенного гистамина осуществляется специфическими рецепторами клеток: H1, H2, H3, при этом ведущую роль в развитии аллергических реакций играют именно H1-гистаминовые рецепторы, активация которых приводит к сокращению гладкой мускулатуры, повышению проницаемости сосудов, усилению секреции слизи и раздражению нервных окончаний; гистаминовые рецепторы локализованы в самых различных типах тканей

Рисунок 4. Влияние гистамина



(рис. 4) [1, 4, 14]. Так как гистамин – обязательный медиатор аллергических проявлений, препаратами номер один в терапии АР являются антигистаминные препараты или H1-блокаторы, которые эффективно используются в лечении не только аллергического ринита, но и atopических дерматитов, аллергических конъюнктивитов, крапивницы и т. д. К современным антигистаминным препаратам предъявляется ряд требований – они должны селективно блокировать H1-рецепторы, обладать дополнительной противоаллергической активностью, не взаимодействовать с другими лекарственными веществами и продуктами питания и с цитохромом P450.

В исследовании по сравнению действия левоцетиризина и дезлоратадина минимальные кожные и воспалительные проявления аллергии у пациентов наблюдались в течение 24 ч после приема левоцетиризина

Важным для данной группы препаратов является отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначения препарата при наличии сопутствующих заболеваний, быстрота развития и длительное действие клинического эффекта (на протяжении 24 ч), что позволяет назначать препарат один раз в сутки, и низкая вероятность развития толерантности к препарату (тахифилаксия) [1, 4, 14].

В настоящее время антигистаминные средства представлены двумя поколениями препаратов с достаточно высоким противоаллергическим потенциалом. Наиболее современными лекарственными веществами является новый подкласс H1-гистаминовых блокаторов, разработанных в начале XXI в., – активные метаболиты известных антигистаминных средств: дезлоратадин, левоцетиризин и др. Следует отметить не только высокую селективность этих препаратов к гистаминовым H1-рецепторам и отсутствие антихолинергического действия, но и более высокую активность и ряд других преимуществ по сравнению со своими предшественниками. Одним из таких высокоэффективных современных препаратов является левоцетиризин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения, по своему химическому строению представляет стабильный левовращающий энантиомер или активный изомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина. После приема левоцетиризина (2,5 мг) блокируются назальная и кожная провокационные пробы с гистамином, а эффект декстроцетиризина не отличается от плацебо. Ингибирование формирования отека тканей и секреции слизи является результатом воздействия левоцетиризина на кожу и слизистые оболочки дыхательных путей соответственно. Эти свойства лежат в основе его эффективности при симптоматическом лечении сезонного и хронического аллергического ринита, провоцируемого контактом с домашними животными, пылью, холодом и другими аллергизирующими факторами, а также хронической идиопатической крапивницы. Доказано, что в организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т. е. не

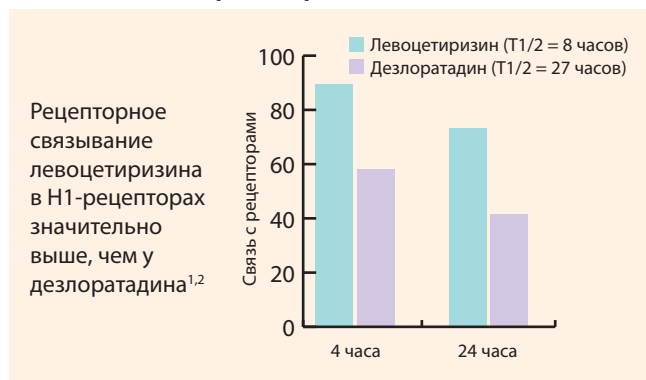
происходит образования декстроцетиризина, что говорит о стабильности вещества. Исходя из вышеизложенного, данные об исследованиях токсичности цетиризина можно переносить и на левоцетиризин [1, 4, 14, 20, 21].

В России левоцетиризин разрешен к применению у взрослых и детей старше 6 лет, препарат противопоказан при повышенной чувствительности к какому-либо из его компонентов и производным пиперазина, при тяжелой форме хронической почечной недостаточности, а также у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией и не рекомендуется женщинам в период беременности и грудного вскармливания. Благодаря влиянию на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, снижению проницаемости сосудов и миграции эозинофилов, ограничению высвобождения медиаторов воспаления, данное лекарственное вещество существенно влияет на формирование отека тканей и продукцию слизи, предупреждает развитие и значительно облегчает течение аллергической реакции, обладает противоэкссудативным, мощным противозудным и противовоспалительным действием при назначении в клинически значимых концентрациях. Именно с этим свойством связывают его выраженную способность к устранению назальной обструкции у больных сезонным аллергическим ринитом, в отличие от других антигистаминных препаратов, неэффективных в данном отношении [21–24]. В исследовании F. Mahmoud и соавт. в 2008 г. было выявлено уменьшение количества эозинофилов и субпопуляций Т-клеток в периферической крови у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, получавших левоцетиризин, что подтверждает его иммунорегулирующее действие. Двойное слепое рандомизированное перекрестное сравнение эффективности однократной дозы левоцетиризина, эбастина, фексофенадина, лоратадина, мизоластина и плацебо в подавлении отека и эритемы, вызванных гистамином, в течение 24 ч у здоровых мужчин показало, что воздействие левоцетиризина отличалось наибольшей силой и постоянством. Только после приема левоцетиризина отмечалось полное блокирование уртикарной реакции на 95% и более. Блокирование уртикарной реакции не менее чем на 70% длилось в среднем 21,4 ч после однократного приема левоцетиризина [25].

Высокая биодоступность, низкий метаболизм, а также доказанное отсутствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами создают возможность для лечения левоцетиризином аллергии у всех пациентов, в том числе пациентов, страдающих заболеваниями печени

Известно, что показателем клинической и потенциальной эффективности препарата и продолжительности антигистаминного блока является его способность уменьшать или блокировать такие проявления аллергии, как локализованный отек вследствие экстравазации жидкости и

Рисунок 5. Левоцетиризин имеет высокое сродство с гистаминовыми рецепторами



нейрососудистой рефлекторной реакции. Левоцетиризин обладает высокой аффинностью к H1-рецепторам и низким объемом распределения, чем дезлоратадин (рис. 5), соответственно, степень подавления аллергических реакций при приеме дезлоратадина хуже, чем у двух других препаратов.

Поскольку левоцетиризин обладает большей чувствительностью к рецепторам, чем дезлоратадин, уменьшение проявления кожных симптомов, по данным исследований, через 4 ч после приема составляло 34 и 100% соответственно. Кроме того, степень уменьшения кожных симптомов через 24 ч после приема составила 60%, в то время как после приема дезлоратадина – 32%, а фексофенадина – 15%. В исследовании по сравнению действия левоцетиризина и дезлоратадина минимальные кожные и воспалительные проявления аллергии у пациентов

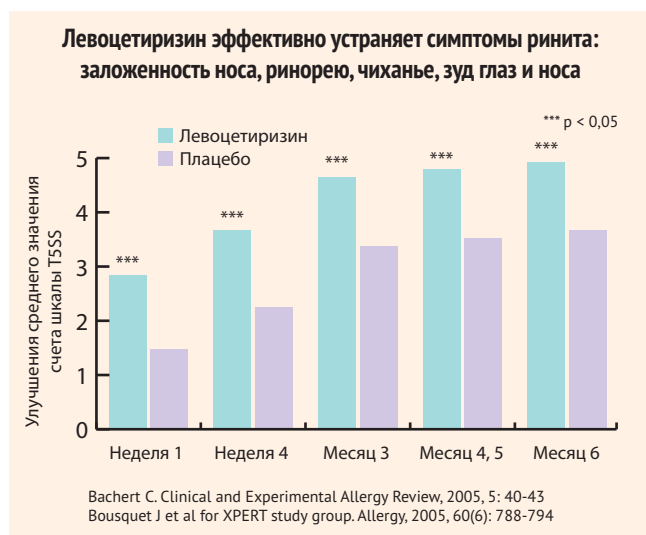
наблюдались в течение 24 ч после приема левоцетиризина. Оба препарата проявляли выраженное антиаллергическое действие по сравнению с плацебо ($p = 0,001$). Значительное уменьшение проявлений аллергических реакций по сравнению с плацебо ($p = 0,001$) наблюдалось через 1,5 ч после приема левоцетиризина, а эффект дезлоратадина проявлялся лишь через 4 ч после приема. Максимальное уменьшение воспалительных проявлений наблюдалось через 24 ч после приема дезлоратадина (6%) и плацебо (33%) и через 7 ч после приема левоцетиризина (87%) (рис. 6) [26–29].

Эффективность и безопасность левоцетиризина была продемонстрирована в ходе нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом, круглогодичным аллергическим ринитом или персистирующим аллергическим ринитом. В некоторых исследованиях было показано, что левоцетиризин значительно уменьшал симптомы аллергического ринита, включая заложенность носа. В 6-месячном исследовании с участием 551 взрослого пациента (включая 276 пациентов, получавших терапию левоцетиризином) с персистирующим аллергическим ринитом, сенсibilизированных к домашней пыли и цветочной пыльце, было показано, что левоцетиризин 5 мг клинически и статистически более эффективен, чем плацебо, в отношении уменьшения общего числа баллов по симптомам аллергического ринита в ходе всего периода исследования и не вызвал тахифилаксию. В ходе всего периода исследования левоцетиризин значительно улучшил качество жизни всех пациентов. Безопасность и эффективность применения левоцетиризина в форме таблеток у детей была изучена в ходе двух плацебо-контролируемых клинических

исследований, включающих пациентов в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. В обоих исследованиях левоцетиризин значительно уменьшил проявление симптомов и улучшил качество жизни. Ранее в двойном слепом рандомизированном исследовании в 2000 г. было установлено положительное влияние ежедневного приема левоцетиризина в дозе 5 мг/сут в течение 8 недель по сравнению с плацебо у пациентов с аллергическим ринитом и сопутствующей бронхиальной астмой, а также его благоприятное влияние на параметры качества жизни пациентов [22, 30–33]. Исследование XPERT®, проведенное с оригинальным препаратом левоцетиризина (Ксизал®), подтвердило эффективность левоцетиризина у больных персистирующим аллергическим ринитом. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями ARIA. Это

Рисунок 6. Выраженность и продолжительность терапевтического эффекта левоцетиризина



Рисунок 7. Влияние левоцетиризина на симптомы ринита

длительное (6-месячное) исследование, проведенное у больных персистирующим аллергическим ринитом, получающих H1-антигистаминные препараты. Оно также включало оценку качества жизни пациентов и фармакоэкономический анализ. XPERT® – международное многоцентровое исследование, включившее более 500 больных из стран Европы (рис. 7, 8) [34, 35].

Эффективность левоцетиризина подтверждается также значительным снижением на фоне его применения необходимости регулярного использования противоастматических препаратов на основе кромоглициевой кислоты и сальбутамола [36].

Левоцетиризин широко используется для симптоматического лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита, хронической идиопатической крапивницы. Высокая биодоступность, низкий метаболизм, а также доказанное отсутствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами создают возможность для лечения Левоцетиризином аллергии у всех пациентов, в том числе пациентов, страдающих заболеваниями печени. Доказана эффективность одной дозы препарата (5 мг левоцетиризина) в течение более 24 ч [21, 37]. Левоцетиризин не проникает через гематоэнцефалический барьер, соответственно, при применении в терапевтических дозах он практически не оказывает седативного эффекта по сравнению не только с предшественниками, но и с представителями новой генерации антигистаминных препаратов – фексофенадином и дезлоратадином. В ходе сравнительных клинических исследований при применении левоцетиризина в рекомендуемых дозах не было выявлено неблагоприятного воздействия на бдительность, время реакции или способность к управлению транспортными средствами. Тем не менее у некоторых пациентов могут проявиться нежелательные реакции, вызванные индивидуальным ответом на терапию левоцетиризином [21].

Принимая во внимание вышеуказанное, определенный интерес для врачей представляет препарат Аллервэй®

(производитель Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия), действующее вещество левоцетиризина дигидрохлорид. Проведенные экспериментальные исследования сравнительной острой токсичности препарата левоцетиризин (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) в сравнении с препаратом Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария) на аутбредных крысах обоих полов показали, что препараты в условиях однократного внутрижелудочного введения в дозах 310 мг/кг, 550 мг/кг, 990 мг/кг оказали минимально выраженное токсическое действие на организм лабораторных животных. В 2015 г. было проведено открытое сбалансированное рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) и Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария) с однократным приемом в лекарственной форме «таблетки 5 мг» на здоровых взрослых добровольцах. На основании полученных данных каких-либо различий в профиле безопасности исследуемых препаратов не было выявлено, и на 90% доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} Левоцетиризина/Ксизала не выходят за пределы 80,00–125,00% (рис. 1, 2). Отметим, что сравниваемые препараты являются биоэквивалентными (рис. 9, 10) [38].

Аллервэй® показан в лечении симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринитов, аллергического конъюнктивита, поллиноза, крапивницы и других аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями [39].

У больных сезонным АР продолжительность приема Аллервэя зависит от длительности симптоматики; лечение может быть прекращено при исчезновении симптомов и возобновлено при их появлении. У больных круглогодичным АР применение Аллервэя может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов. Аллервэй® разрешен к непрерывному применению до 18 месяцев [39].

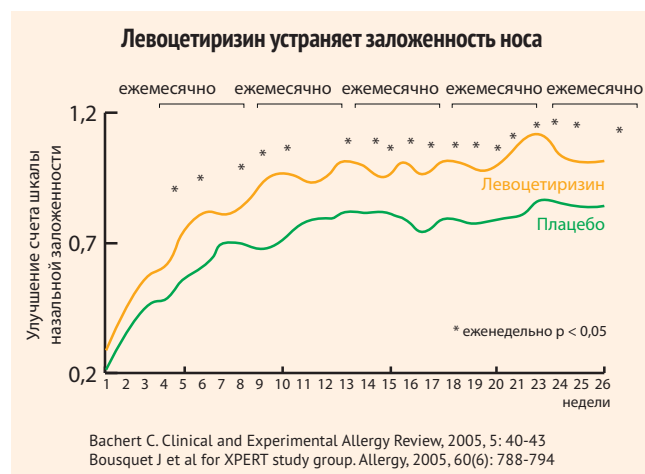
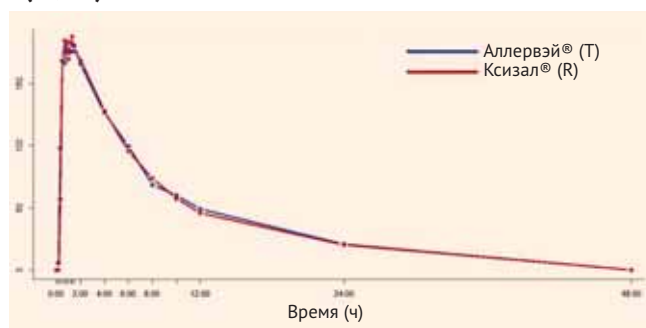
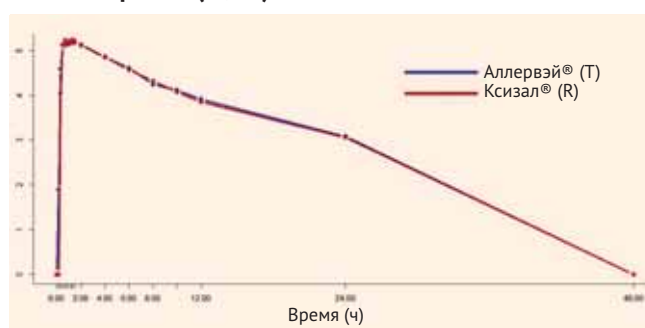
Рисунок 8. Влияние левоцетиризина на заложенность носа

Рисунок 9. Медиана концентраций левоцетиризина (нг/мл)



Проблема выбора и назначения антигистаминных препаратов продолжает оставаться актуальной ввиду ряда нерешенных вопросов: использования данных лекарственных средств в высоких дозах, возможности назначения их при беременности и лактации и некоторых других.

Рисунок 10. Медиана логарифмированных концентраций левоцетиризина (нг/мл)



Появление в арсенале врачей эффективного и безопасного препарата Аллервэй®, соответствующего всем стандартам GMP, его экономическая доступность, хороший комплаенс способствуют улучшению результатов лечения пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе различными формами аллергических ринитов.

ЛИТЕРАТУРА

- Крюков А.И., Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Семкина О.В. Принципы лечения аллергического ринита. *Медицинский совет*, 2013, 7: 42-47.
- Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*, 2007, 62(suppl85): 9-16.
- Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 2007, 62(suppl 85): 17-25.
- Аллергология и иммунология. Национальное руководство. АСМОК. РААКИ. Гэотар-Медиа. 2009: 245-250.
- Schoenwetter WF, Dupclay L, Appajosyula S et al. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 305-317.
- Meltzer EO, Nathan R, Derebery J et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30: 244-254.
- Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28: 3-9.
- Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 29: 1-6.
- Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: S43-S70.
- Никифорова Г.Н., Волкова К.Б., Свистушкин В.М. Место и значение современных антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. *ПМЖ*, 2015, 23: 1395-1398.
- Дробик О.С. Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 29: 54-59.
- Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, Apr, 63(Suppl 86): 8-160.
- Jenerowicz D, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Osmola-Mańkowska A, Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann. Agric Environ Med*, 2012, 19(3): 475-81.
- Пухлик С.М., Дедикова И.В. Терапевтические возможности антигистаминных препаратов при фармакологической коррекции симптомов аллергического ринита. *Оториноларингология. Восточная Европа*, 2014, 4(17): 85-90.
- Brozek JL, Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin. Immunol*, 2010 Sep, 126(3): 466-76.
- Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008, 18(5): 327-34.
- Тришук Н.М., Книженко И.Б., Жаботинская Н.В., Кубата С.Г. Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали XXX Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 23 травня 2013 року. м. Харків. 302-310.
- Derebery J, Meltzer E, Nathan RA et al. Rhinitis symptoms and comorbidities in the United States: burden of rhinitis in America survey. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2008, 139(2): 198-205.
- Вельтищев Д.Ю., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра. *Психические расстройства в общей медицине*, 2008, 2: 34-37.
- Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения. *Аллергология*, 2006, 2: 25-31.
- Щербак И.Б. Акценты антигистаминной терапии: левоцетиризин. *Врачу-практику*, 2012, 3(89), V/VI.
- Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 37(1): 25-29.
- Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today (Barc)*, 2004, 40(5): 415-421.
- Nettis E, Calogiuri GF, Di Leo E et al. Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *J. Asthma Allergy*, 2008, 2: 17-23.
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.И., Перфилова И.А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины. *Клиническая фармакология*, 2010, 5: 56-61.
- 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.*, 2008, 65(2): 172-179.
- Gillman S, Gillard M, Benedetti MS. The Concept of Receptor Occupancy to predict clinical Efficacy: a Comparison of second Generation H1-antihistamines. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30: 366-376.
- Gillard M et al. Histamine H1-receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflamm Res*, 2005, 54: 367-369.
- Benedetti MS et al. Evaluation of the receptor occupancy by desloratadine and levocetirizine in allergic subjects. *World Allergy Org. J.*, 2007, Abs 514: S163-S164.
- Lipworth BJ, White PS. Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose. *Thorax*, 2000, 55(10): 878-881.
- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, 34(6): 958-964.
- De Blic J, Wahn U, Billard E et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr. Allergy Immunol*, 2005, 16(3): 267-275.
- Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study Group H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99(3): 261-266.
- Bachert C. *Clinical and Experimental Allergy Review*, 2005, 5: 40-43.
- Bousquet J et al. for XPERT study group. *Allergy*, 2005, 60(6): 788-794.
- Pasquali M, Baiardini I, Rogkakou A et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin. Exp. Allergy*, 2006, 36(9): 1161-1167.
- Таха Т.В. Применение левоцетиризина в лечении зудящих дерматозов. *ПМЖ*, 2009, 6: 402.
- Отчет о результатах клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) и Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария). 2015.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Аллервэй®.

ХIII СЪЕЗД, ХVII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

«110 лет достижений:
из прошлого, через настоящее,
в будущее»



8-10 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА
МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ:

- **ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
- НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ИННОВАЦИИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ
И ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УРОЛОГИИ
- ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
В УРОЛОГИИ
- РОБОТАССИСТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ В УРОЛОГИИ
- ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА И АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ
- КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МКБ
- НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА
ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
- 3D ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ



Организаторы



При поддержке



www.congress-rou.ru

Юлия Пешкова

+7 (495) 646-01-55 доб. 146
congress_rou@ctogroup.ru

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ



Интервью с к.м.н., доцентом кафедры дерматовенерологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Татьяной Алексеевной БЕЛОУСОВОЙ. В настоящее время остается актуальной проблема патогенетически направленного, эффективного и безопасного наружного лечения хронических дерматозов, среди которых наиболее часто встречаются экзема, псориаз и атопический дерматит (АД).

– Татьяна Алексеевна, скажите, пожалуйста, каково современное состояние терапии дерматозов?

– Одними из основных средств наружной фармакотерапии данных заболеваний являются топические глюкокортикостероиды (ГКС). Эти препараты обладают быстрым и выраженным действием и приемлемы с косметической точки зрения. Однако побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств, существенно ограничивают их длительное применение, особенно в детском возрасте [1]. Из нестероидных средств применяются препараты, сопоставимые по эффективности со стероидами, но имеющие более высокий профиль безопасности. Это препараты цинка.

Нужно отметить, что стероидофобия, главным образом у родителей детей раннего возраста, способствует низкой комплаентности лечения и, как следствие, отсутствию эффекта от терапии и плохому качеству жизни всей семьи больного ребенка [2].

Между тем хронические дерматозы имеют хроническое рецидивирующее течение, часто осложняются вторичной инфекцией, как бактериальной, так и грибковой, и требуют адекватной и постоянной терапии и ухода за кожей.

– Как Вы уже сказали, для терапии дерматозов применяются препараты цинка. Чем отличаются препараты активированного пиритиона цинка от других цинксодержащих средств?

– В последние десятилетия в дерматологии, аллергологии и педиатрии получили широкое распространение препараты на основе активированного пиритиона цинка (АПЦ), имеющие существенные отличия от других цинксодержащих препаратов.

Молекула АПЦ формируется в результате длительного воздействия электромагнитного поля, результатом которого является более высокая стабильность внутримолекулярных связей.

Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», АПЦ в 50 раз стабильнее по сравнению с обычным ПЦ, обладает лучшей резорбцией в коже и более широким спектром фармакологической активности [3].

– В чем заключаются основные эффекты АПЦ?

– Многочисленные исследования подтверждают противомикробный, противогрибковый и противовоспалительный эффекты АПЦ.

В основе противогрибкового и противомикробного действия АПЦ лежит способность молекулы нарушать целостность фосфолипидов клеточных мембран. При этом происходит деполяризация мембраны, резкое снижение синтеза АТФ и поглощения энергетических субстратов микробными и грибковыми клетками с последующей их гибелью.

Помимо этого, за счет хелатирующей способности АПЦ способен связывать ионы металлов внутри клетки, тем самым нарушая функции многих ферментов и клеточных структур бактерий и грибов.

Известно, что применение АПЦ при псориазе и АД сопровождается увеличением активности апоптоза клеток нижних слоев эпидермиса, клеток-эффекторов аллергического воспаления, нейтрофилов и лимфоцитов в коже [3].

Клиническое действие АПЦ продемонстрировано при псориазе, АД и себорейном дерматите (СД). Доказано, что АПЦ, наряду с противовоспалительным эффектом, сравнимым с действием ГКС, имеет гораздо более высокий профиль безопасности [1].

Например, сравнение динамики гистологической картины АД при применении АПЦ и ГКС (метилпреднизолона ацепонат) продемонстрировало одинаковое снижение количества расширенных сосудов, уменьшение отека и гиперплазии эндотелия. При этом действие АПЦ характеризовалось более значимой нормализацией рогового слоя и уменьшением плотности периваскулярного инфильтрата [3].

– Какова роль АПЦ в процессах регуляции апоптоза?

– На сегодняшний день существует ряд данных о влиянии АПЦ на процессы апоптоза. Особенно это хорошо видно при терапии псориаза.

Доказательства проапоптогенного действия АПЦ были получены *in vivo* при анализе гистологических изменений кожи. Установлено, что применение АПЦ при неосложненном бляшечном псориазе сопровождается скачко-

образным ростом активности апоптоза клеток нижних слоев эпидермиса через 48 часов от начала терапии и полной нормализацией гистологической картины к 14-му дню лечения [3].

– Когда рекомендуется назначение АПЦ больным с «синдромом отмены» стероидов?

– К возможным последствиям длительного применения ГКС относят патологическое расширение сосудов дермы после отмены препаратов (синдром рикошета) и инфекционные осложнения в связи с присоединением бактериальной, грибковой или вирусной инфекции.

Развитие «синдрома отмены» ГКС обусловлено множеством факторов: активацией условно-патогенной флоры в результате нарушения местного иммунного ответа, истончением кожи, дисфункцией сальных желез, парадоксальной реакцией в ответ на действие ГКС с формированием инфекционно-зависимых кожных процессов. В дополнение ко всему одной из наиболее значимых причин данного состояния является влияние ГКС на стимуляцию роста грибов рода *Malassezia*, которые обладают выраженными антигенными свойствами.

В связи с вышесказанным становится очевидно, что назначение наружного лекарственного препарата, оказывающего антибактериальное, противогрибковое и противовоспалительное действие, является наиболее оптимальным.

Установлено, что применение препаратов АПЦ у больных с «синдромом отмены» способствует более быстрой ликвидации явлений воспаления [4].

– В чем отличие препаратов АПЦ от топических глюкокортикостероидов?

– Препараты на основе АПЦ отличаются от ГКС как раз отсутствием «синдрома отмены» после окончания курсового лечения. Если обострение после прекращения лечения АПЦ и начинается, то не сразу, а спустя 2–3 недели, что связано с возобновлением воспаления, присущего самому заболеванию [5].

Результаты исследования показали, что использование АПЦ приводит к существенному снижению необходимости применения ГКС. В целом в ходе исследования количество больных, нуждавшихся в дополнительном использовании ГКС, было в 8 раз больше в группе плацебо

– Каковы особенности применения разных форм препаратов СКИН-КАП?

– Основным действующим веществом препаратов, зарегистрированных в России под торговым наименованием СКИН-КАП, является АПЦ.

Препараты линии СКИН-КАП выпускаются в форме крема 0,2% (15 и 50 г в тубе), аэрозоля 0,2% (35 и 70 мл во флаконе), шампуня 1% (150 мл во флаконе). Крем и аэрозоль используют у детей начиная с возраста 1 год

2 раза в сутки. Применение аэрозоля показано при наличии острого и подострого воспаления с элементами экссудации и мокнутия в соответствии с дерматологическим принципом «на мокрое – мокрое, на сухое – жирное». Крем применяют при явлениях сухости (обладает гидратирующей способностью), лихенификации, после купирования экссудативных проявлений и во всех остальных случаях, когда нет выраженного мокнутия. В связи с отсутствием побочных эффектов возможно применение крема при локализации процесса на коже лица, в складках кожи, при распространенном процессе. При поражении волосистой части головы одновременно с кремом или аэрозолем применяется шампунь СКИН-КАП.

АПЦ в терапии АД, псориаза, себорейной и микробной экземы у детей помогает достичь высокой терапевтической эффективности, способствует нормализации основных показателей иммунитета и позволяет избежать назначения кортикостероидов, иммуносупрессоров и других сильнодействующих препаратов

– Татьяна Алексеевна, могли бы Вы описать клинический опыт применения АПЦ (СКИН-КАП)?

– Клиническая эффективность АПЦ (СКИН-КАП) оценена во многих работах. Например, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у пациентов с АД установлено достоверное уменьшение выраженности кожного зуда и нормализация сна в процессе лечения АПЦ [6]. Результаты исследования показали, что использование АПЦ приводит к существенному снижению необходимости применения ГКС. В целом в ходе исследования количество больных, нуждавшихся в дополнительном использовании ГКС, было в 8 раз больше в группе плацебо.

В сравнении с больными, получавшими плацебо, пациенты группы терапии АПЦ уже через 1 неделю исследования имели достоверно меньшие значения индексов, характеризующие тяжесть течения псориаза. Рассматривая эти результаты, стоит учитывать, что 30% пациентов в группе плацебо в течение двойного слепого периода использовали мометазон (против 5% в группе активной терапии) [3].

В терапии СД АПЦ также является одним из наиболее эффективных средств благодаря комплексному действию и высокому профилю безопасности.

Например, есть данные сравнительных исследований, подтверждающие, что у всех пациентов с СД на фоне длительного курса терапии АПЦ была отмечена клиническая ремиссия более 3 мес. после окончания лечения [7].

Многoletний успешный опыт применения АПЦ у детей позволяет рекомендовать препараты СКИН-КАП для активного использования в широкой амбулаторной педиатрической практике, в том числе в режиме монотерапии [2].

Установлено, что АПЦ в терапии АД, псориаза, себорейной и микробной экземы у детей помогает достичь высокой терапевтической эффективности, способствует нормализации основных показателей иммунитета и позволяет избежать назначения кортикостероидов, иммуносупрессоров и других сильнодействующих препаратов [8, 9].

В течение 1997–1999 гг. компания-производитель предоставила образцы оригинального препарата в независимые лаборатории стран Европы, России и США для проведения повторного анализа. Ни в одной из лабораторий не было установлено наличия ГКС в составе препаратов СКИН-КАП

– Что можно сказать о безопасности АПЦ (СКИН-КАП)?

Безопасность препаратов СКИН-КАП подтверждена исследованиями, в которых было зарегистрировано незначительное количество нежелательных явлений [10].

Препараты СКИН-КАП оказывают положительное влияние на качество жизни больных с хроническими дерматозами. Например, в исследовании АНТРАЦИТ установлено, что препарат СКИН-КАП значительно превосходит плацебо в отношении влияния на качество жизни больных псориазом. К окончанию исследования снижение показателя DLQI до 5 баллов и менее, свидетельствующее о нормальном или близком к нормальному качеству жизни, было зарегистрировано у 80% пациентов, использовавших АПЦ. Таким образом, у большинства пациентов через 5 недель терапии симптомы заболевания были минимальными. Рассматривая результаты исследования АНТРАЦИТ, стоит учитывать тот факт, что 30% пациентов в группе плацебо в течение двойного слепого периода использовали мометазон (против 5% в группе активной терапии) [10].

– Как Вы относитесь к информации о наличии гормонов в составе СКИН-КАП?

Результаты успешного применения препаратов на основе АПЦ стали причиной нарастания недобросовестной конкуренции в странах Европы и в США.

Например, в 1997 г. на сайте Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств FDA (США) в циркуляре об импорте препаратов появилась информация о предположительном обнаружении в составе СКИН-КАП незаявленных веществ (глюкокортикостероидов). Однако в том же году компания-производитель («Хемигруп Франс С.А.», Франция) опровергла факт присутствия кортикостероида в составе СКИН-КАП, доказав, что методика анализа была некорректной. В течение 1997–1999 гг. компания-производитель предоставила образцы оригинального препарата в независимые лаборатории стран Европы, России и США для проведения повторного анализа. Ни в одной из лабораторий не было установлено наличия ГКС в составе препаратов СКИН-КАП [3].

Дополнительно к уже полученным доказательствам в сентябре 2016 г. в независимой лаборатории экспертизы качества лекарственных средств «Фарм Инновационные Технологии» был разработан высокочувствительный метод определения, позволяющий обнаружить даже следовые количества кортикостероидов. При анализе препаратов СКИН-КАП с использованием данной методики было подтверждено отсутствие гормонов в их составе.

– Несколько слов, подводя итог беседе.

В заключение нужно сказать о том, что в настоящее время АПЦ (СКИН-КАП) является одним из наиболее используемых дерматологических средств.

Широкий спектр фармакологической активности и опыт клинического применения позволяют отнести АПЦ к эффективным, безопасным нестероидным средствам для наружной терапии различных дерматозов и рекомендовать его к использованию в дерматологии, педиатрии и аллергологии [3].

– Большое спасибо!



Беседу вела редактор журнала «Медицинский совет»
Наталья Марченко

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение препарата СКИН-КАП (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов. Медицинская технология №ФС-2009/414 от 28 декабря 2009 г. *Медицинские технологии*, 2010, 1: 48–56.
2. Короткий Н.Г. и соавт. Уверенность родителей в эффективности и безопасности лечения атопического дерматита у детей. Сравнение активированного пиритиона цинка с другими вариантами наружной терапии в рамках ступенчатого подхода. *Педиатрическая фармакология*, 2010, 7(2): 46–51.
3. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2009, 5: 35–42.
4. Перламуртов Ю.Н., Ольховская К.Б. Лечение «дерматита отмены» после применения топических глюкокортикостероидов с использованием активированного цинка пиритиона. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2011, 6: 63–67.
5. Мокроносова М.А., Глушакова А.М., Голышева Е.В. Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата СКИН-КАП: антимикотическая активность цинка пиритиона. *Клиническая дерматология и венерология*, 2008, 5: 69–72.
6. Фассахов Р.С. и соавт. Пиритион цинк (Скин-кап) в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Российский аллергологический журнал*, 2007, 5: 75–81.
7. Панюкова С.В., Соркина И.Л., Лысенко В.В., Корсунская И.М. Рациональная терапия себорейного дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*, 2012, 4: 54–57.
8. Перламуртов Ю.Н., Ольховская К.Б. Оценка эффективности препарата СКИН-КАП при лечении детей, больных себорейной и микробной экземой. *Российский аллергологический журнал*, 2005, 2: 59–63.
9. Кулагин В.И. и соавт. Нестероидная наружная терапия активированным цинк пиритионом атопического дерматита и псориаза у детей. *Педиатрия*, 2005, 6.
10. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Влияние эффективной терапии (активированный пиритион цинка (СКИН-КАП)) на качество жизни больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2008, 2: 80–85.



Первый на защите кожи¹!



УНИКАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА



АКТИВИРОВАННЫЙ
ПИРИТИОН **Zn**



Линия препаратов премиум класса для лечения хронических дерматозов²

- Эффективность сопоставима с наружными ГКС³
- Антибактериальное, противовоспалительное и противогрибковое действие
- Высокий профиль безопасности³
- Крем и аэрозоль Скин-кап разрешены для детей с 1 года

www.skincap.ru

¹ Первый по продажам в стоимостном выражении среди брендов, содержащих Пиритион цинка за 2016, по данным ЗАО «Группа ДСМ». Не обладает профилактическим действием.

² Указанных в ИМП препаратов Скин-кап.

³ А.А. Кубанов, Ф.И. Петровский. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. // Вестник дерматологии и венерологии, 2009.- N 5. – С. 35-42.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Атопический дерматит остается важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется неуклонным ростом заболеваемости, рецидивирующим течением и зачастую малой эффективностью терапии. В последние годы возросло количество больных тяжелыми формами атопического дерматита [1–3]. Одной из важнейших причин осложнения течения аллергических заболеваний является сочетание аллергии и синдрома вторичной иммунной недостаточности, характеризующегося обратимыми (как правило) нарушениями функций и адаптационных механизмов иммунной системы [4, 5].

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунотерапия, интерферон-альфа.

L.P. SIZYAKINA, MD, Prof., E.M. PENECHKO, PhD in medicine, I.I. ANDREEVA, PhD in medicine

Rostov state Medical University of the Ministry of Health of Russia

POSSIBILITIES OF REPLACEMENT INTERFERON THERAPY TO TREAT ATOPIC DERMATITIS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Atopic dermatitis remains an important medico-social problem, whose significance is determined by the steady increase in morbidity, recurrent course and often low therapeutic efficacy. In recent years, the number of patients suffering from severe forms of atopic dermatitis has increased [1–3]. One of the most important causes of the complication of an allergic disease is the combination of allergies and secondary immune deficiency syndrome characterized by reversible (as a rule) disturbances of the functions and adaptation mechanisms of the immune system [4, 5].

Keywords: Atopic dermatitis, immunotherapy, interferon-alpha.

Снижение эффективности стандартной базисной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков вторичной иммунной недостаточности (ВИН) у больных с атопическим дерматитом (АтД) определяют актуальность разработки принципов иммунокоррекции у таких больных. Для успешного решения данной задачи необходима расшифровка особенностей иммунопатогенеза в этих условиях. В предыдущих исследованиях показано нарушение координации между Т-хелперами (Th1 и Th2) с выраженным преобладанием Th2-варианта [6]. Учитывая, что Th2 является источником синтеза провоспалительных цитокинов, логично предположить недостаточное содержание в этих условиях цитокинов обратной направленности, в частности ИФН-α. В связи с этим представляет интерес анализ возможности эффекта заместительной иммунотерапии препаратами интерферона-α (ИФН-α).

Цель работы – клинико-иммунологическая характеристика эффективности α-интерферона в комплексной терапии больных, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-иммунологическое обследование и лечение 71 больного (в возрасте от 7 лет до 18 лет),

страдающих АтД. Пациенты проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностической поликлинике Рост ГМУ. Степень тяжести АтД рассчитывали по системе SCORAD. Неблагоприятный семейный анамнез по заболеваемости АтД имел место у 80,4% пациентов. Первые проявления АтД отмечены в возрасте от 3 до 6 мес. у 19% пациентов, от 7 мес. до 1 года – у 47%, старше 1 года – у 34% детей. При появлении сыпи до года локализация чаще отмечалась на лице, в области щек. Если АтД впервые возникал в возрасте старше первого года, первичные высыпания обычно локализовались в области ягодиц, в локтевых и подколенных сгибах. Следует отметить, что в 57% первое появление изменений со стороны кожи у детей связано с переводом на смешанное или искусственное вскармливание молочными смесями, в 30% – с введением в пищевой рацион продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами, в 9% первые признаки АтД отмечали после применения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств. Не смогли указать вероятные причины возникновения у детей изменений со стороны кожи только 4% матерей. Все больные были разбиты на 2 группы – АтД без признаков ВИН и АтД с сопутствующим синдромом ВИН. ВИН манифестировалась повторяющимися ОРВИ затяжного характера: средняя частота респираторных заболеваний составила $6,8 \pm 1,2$ в год, при длительности одного эпизода

в среднем $13,3 \pm 1,2$ дня. В свою очередь, больные второй группы были разбиты на 2 подгруппы: получающие только стандартную терапию АтД и получающие в дополнение к стандартной терапии лечение препаратами интерферона- α . Стандартная терапия АтД включала в себя элиминационную диету, H1-гистаминоблокатор второго поколения в возрастной дозировке, гидратирующие кожу средства, стероидные противовоспалительные препараты. Вторая подгруппа больных с признаками ВИН совместно со стандартной терапией получала Виферон®, суппозитории ректальные 2 раза в день с 12-часовым интервалом в течение 30 дней по схеме: первые 10 суток по 1 суппозиторию 1000000 МЕ, следующие 10 суток по 1 суппозиторию 500000 МЕ, затем по 1 суппозиторию 150000 МЕ – 10 суток.

В 57% первое появление изменений со стороны кожи у детей связано с переводом на смешанное или искусственное вскармливание молочными смесями, в 30% – с введением в пищевой рацион продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами, в 9% первые признаки АтД отмечали после применения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств

Клинико-иммунологическое обследование проводилось до и после лечения, а также через 6 мес. после проведенной терапии. При оценке параметров иммунного статуса определяли содержание в периферической крови $CD3^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD4^+$, $CD4^+ИФН-\gamma^+(Th1)$, $CD4^+ИЛ-4^+(Th2)$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ -лимфоцитов с использованием проточного цитофлуорометра FC500 и соответствующих моноклональных антител (Beckman Coulter) [7]. Иммуноглобулины (Ig) классов A, M, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле, интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов – в НСТ-тесте. Содержание цитокинов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИФН- γ определяли в сыворотке крови и в супернатантах клеточных культур мононуклеаров периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». Статистическую обработку полученных данных проводили в программе «Statistica 6.0» с определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манус – Уитни – Вилкоксона и параметрического критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения вопроса о возможности влияния ВИН на выраженность основных симптомов АтД был проведен сопоставительный анализ клинических проявлений у больных, имеющих признаки ВИН, в сравнении с пациентами без таковых проявлений. Площадь поражения кожи

у больных АтД с сопутствующим синдромом ВИН была достоверно больше, эритема проявлялась сильнее в 1,3 раза ($p < 0,05$), отек/папулы были значительнее в 1,8 раза ($p < 0,05$), чем у больных без признаков ВИН. Мокнутие/корки были незначительными, экскориации и лихенификация преобладали в обеих группах, но у пациентов, имеющих ВИН, были выражены сильнее в 1,6 раза ($p < 0,05$), а значение индекса SCORAD у этих пациентов было выше в 1,3 раза ($p < 0,05$), чем у больных, страдающих неосложненной формой АтД. У больных без ВИН АтД обострялся $2,7 \pm 0,3$ раза в год, что было в 1,9 раза меньше, чем у детей с сопутствующим синдромом ВИН, – $5,2 \pm 0,2$ раза в год ($p < 0,05$). Продолжительность обострений АтД в течение года у больных, имеющих клинические проявления ВИН, была больше в 2 раза, чем у пациентов группы сравнения – $7,8 \pm 0,6$ мес. и $3,9 \pm 0,2$ мес. соответственно ($p < 0,05$). Суммарная длительность ремиссий АтД составила в условиях ВИН $4,2 \pm 0,4$ мес. и сокращалась в 1,9 раза ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующим показателем у больных, страдающих АтД без признаков ВИН ($8,1 \pm 0,4$ мес.). Анализ анамнестических данных и сопоставление времени возникновения ОРВИ и АтД показали, что у пациентов, имеющих признаки ВИН, в 98% случаев на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) происходило обострение АтД. У детей с неосложненным АтД этой закономерности выявлено не было.

Сопоставление данных оценки иммунной системы выявило, что у детей с АтД и сопутствующим ВИН по сравнению с больными АтД без ВИН снижено количество Т-эффекторов, что нашло свое отражение в повышении значения соотношения основных субпопуляций Т-клеток (ИРИ $2,7 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,2$ соответственно). Несмотря на то что общее количество $CD4^+$ -лимфоцитов в обеих группах сравнения находится на одном уровне, выявлены существенные различия в их распределении в виде достоверного уменьшения Th1 как при спонтанной оценке ($2,5 \pm 0,8\%$), так и в условиях дополнительного стимулирования ($3,1 \pm 0,7\%$) с одновременным достоверным увеличением Th2 сп. ($6,7 \pm 0,5\%$) и Th2 ст. ($8,8 \pm 0,4\%$) у больных АтД с ВИН ($p < 0,05$). Следствием преобладания дифференцировки Th в сторону Th2 у больных АтД с сопутствующим синдромом ВИН является большее количество циркулирующих В-лимфоцитов ($1,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$), чем у детей второй группы ($0,4 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$).

Для решения вопроса о возможности влияния ВИН на выраженность основных симптомов АтД был проведен сопоставительный анализ клинических проявлений у больных, имеющих признаки ВИН, в сравнении с пациентами без таковых проявлений

Кроме того, следует отметить дисиммуноглобулинемию в виде снижения IgA ($0,6 \pm 0,02$ г/л) и повышения IgG ($16,3 \pm 2,2$ г/л), характеризующую течение АтД с ВИН в сравнении с вариантом АтД без признаков ВИН ($1,5 \pm 0,1$ г/л и $12,2 \pm 2,3$ г/л соответственно). Различия в реак-

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови и супернатантах мононуклеаров периферической крови детей с atopическим дерматитом

Показатели	АтД	АтД+ВИН
ИЛ-4 сыв. пг/мл	4,1 ± 0,3	5,7 ± 0,1*
ИЛ-4 сп. пг/мл	1,3 ± 0,1	3,2 ± 0,2*
ИЛ-4 ст. пг/мл	22,7 ± 2,1	38,6 ± 5,3*
ИФН-γ сыв. пг/мл	1,6 ± 0,1	0,5 ± 0,6*
ИФН-γ сп. пг/мл	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,1*
ИФН-γ ст. пг/мл	445,2 ± 32,8	288,7 ± 47,2*

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая достоверность различий показателей между группами.

циях врожденного иммунного ответа проявились увеличением числа CD16+–натуральных киллеров ($1,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) у больных АтД с признаками ВИН в сравнении с аналогичным параметром ($0,3 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$) пациентов без ВИН. При сопоставлении данных оценки сывороточного содержания и способности к синтезу мононуклеарами периферической крови оппозитных цитокинов ИФН-γ и ИЛ-4 показано, что у детей при сочетании АтД и ВИН по отношению к варианту течения АтД без ВИН снижены все показатели, характеризующие продукцию ИФН-γ, и повышены соответствующие критерии ИЛ-4 (табл. 1).

Сопоставление данных оценки иммунной системы выявило, что у детей с АтД и сопутствующим ВИН по сравнению с больными АтД без ВИН снижено количество Т-эффекторов, что нашло свое отражение в повышении значения соотношения основных субпопуляций Т-клеток

Таким образом, сопоставление клинко-иммунологического статуса пациентов, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, и больных АтД без ВИН свидетельствует о том, что ВИН усугубляет клиническое течение АтД, в основе чего лежит нарушение процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток и цитокиновый дисбаланс. Данное заключение обосновывает возможность проведения иммунокоррекции. С учетом ведущей симптоматики ВИН, обусловленной частыми длительными ОРВИ, представляется целесообразным проведение в дополнение к стандартной терапии АтД заместительной терапии ИФН-α в связи с его прямым противовирусным эффектом и опосредованным иммуномодулирующим влиянием на функциональный потенциал иммунокомпетентных клеток.

Результаты динамического наблюдения показали, что период клинической ремиссии АтД у больных, получавших только стандартную терапию, наступал спустя $30,5 \pm 0,5$ сут. от начала лечения, однако уже через $1,5 \pm 0,7$ мес.

вновь появлялись признаки аллергического воспаления кожи в виде эритемы, папулезной сыпи и зуда. Рецидивы АтД в данной подгруппе пациентов были связаны, как правило, с обострениями ОРВИ. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий в количестве обострений АтД: $5,2 \pm 0,2$ раза в год до лечения и $5,0 \pm 0,2$ – после. При этом достоверных изменений в продолжительности обострений ($7,7 \pm 0,6$ мес. до лечения и $7,6 \pm 0,7$ мес. – после) и ремиссий ($4,3 \pm 0,4$ мес. – до, $4,4 \pm 0,3$ – после) АтД в течение года у больных данной подгруппы также не отмечено. Заболеваемость ($5,6 \pm 0,2$ эпизода в год) и длительность ($13,4 \pm 1,1$ дня) ОРВИ у этих пациентов также оставалась на высоком уровне после проведенной стандартной терапии АтД.

Сопоставление клинко-иммунологического статуса пациентов, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, и больных АтД без ВИН свидетельствует о том, что ВИН усугубляет клиническое течение АтД, в основе чего лежит нарушение процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток и цитокиновый дисбаланс

В группу пациентов, получавших стандартную терапию и лечение ИФН-α (Виферон®, суппозитории ректальные), вошло 15 человек. Период клинической ремиссии АтД у этих больных наступал через $25,6 \pm 0,6$ сут. от начала лечения и продолжался $5,6 \pm 0,4$ мес. Динамическое наблюдение за этими пациентами в течение года выявило, что количество обострений АтД после проведенного лечения статистически значимо снизилось с $5,0 \pm 0,3$ до $2,7 \pm 0,2$ раза в год ($p < 0,05$). При этом достоверно снизилась продолжительность обострений (с $7,6 \pm 0,7$ мес. до $4,1 \pm 0,3$ мес.) и увеличился период ремиссий АтД (с $4,4 \pm 0,3$ мес. до $7,9 \pm 0,6$ мес.) в течение года наблюдения. Заболеваемость и длительность ОРВИ в данной подгруппе также снижались после проведенной комплексной терапии: от $5,5 \pm 0,4$

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови и супернатантах мононуклеаров периферической крови больных с atopическим дерматитом, получавших стандартную терапию и Виферон®, до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения
ИЛ-4 сыв. пг/мл	5,9 ± 0,2	3,9 ± 0,4*
ИЛ-4 сп. пг/мл	1,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1*
ИЛ-4 ст. пг/мл	38,5 ± 5,1	33,4 ± 1,3
ИФН-γ сыв. пг/мл	0,5 ± 0,6	2,0 ± 0,3*
ИФН-γ сп. пг/мл	0,9 ± 0,1	5,9 ± 0,2*
ИФН-γ ст. пг/мл	288,7 ± 47,2	341,8 ± 24,7

* $p < 0,05$ – статистическая достоверность различий показателей до и после лечения.

эпизода в год в течение $13,7 \pm 1,1$ дня до $3,5 \pm 0,3$ эпизода в течение $8,2 \pm 1,2$ дня. Позитивный клинический эффект комбинированной терапии АтД, включающий, помимо стандартного лечения, курс заместительной терапии ИФН- α , подтвердился результатами мониторингирования параметров иммунного статуса этих пациентов. В частности, после проведенного исследования выявлено увеличение количества Т-эффекторов с восстановлением соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов до $1,6 \pm 0,08$. Также установлено увеличение числа Th1- ($7,4 \pm 0,3\%$) и снижение количества циркулирующих Th2-типов ($2,0 \pm 0,2\%$). Кроме того, после проведенного лечения в сравнении с данными до терапии отмечено увеличение уровня сывороточного IgA ($1,1 \pm 0,03$ г/л) и снижение IgG ($11,5 \pm 2,1$ г/л) до нормативных критериев, а также уменьшение содержания в сыворотке крови IgE с $457,2 \pm 44$ МЕ/мл до $137,4 \pm 17,5$ МЕ/мл. При сопоставительной оценке уровня цитокинов у пациентов до и после проведенной терапии отмечен ее эффект на баланс иммунорегуляторных медиаторов, который состоял в снижении уровня ИЛ-4 в сыворотке и при культивировании иммунокомпетентных клеток и повышении количественных показателей, характеризующих продукцию ИФН- γ (табл. 2).

Таким образом, совокупность данных итоговой оценки комплексной терапии, включающей в себя стандартные методы лечения АтД в сочетании с препаратом Виферон®, суппозитории ректальные, отчетливо свидетельствует о достаточно высокой терапевтической эффективности данного метода, которая состоит в достоверном уменьшении количества и времени обострений АтД, снижении заболеваемости и продолжительности эпизодов ОРВИ. Основой позитивного эффекта дополнительной заместительной терапии ИФН- α является восстановление функциональных показателей иммунной системы.

ВЫВОДЫ

1. Применение заместительной интерферонотерапии (Виферон®) у больных, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, способствует более быстрому регрессу воспалительных элементов и снижению количества и длительности эпизодов ОРВИ относительно пациентов, получавших стандартную терапию.
2. Введение в комплексную терапию АтД препарата Виферон® приводит к нормализации процессов дифференцировки Т-лимфоцитов, Th1- и Th2-типов, восстановлению соотношения иммунорегуляторных цитокинов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями: Руководство для врачей. М.: МИА, 2011.
2. Chang O. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 2013, 22: 6-9.
3. Breuer K. Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme. *Pediatric Allergy & Immunology*, 2014, 25: 489-495.
4. Лусс Л.В., Михеева Г.Н., Тузлукова Е.Б. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции. *Лечащий врач*, 2013, 6: 19-20.
5. Сизякина Л.П., Пенечко Е.М. Эффективность коррекции иммунной системы при atopических заболеваниях с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Российский аллергологический журнал*, 2012, 1(1): 285-287.
6. Сизякина Л.П., Пенечко Е.М. Возможности иммуноотропной терапии в лечении atopического дерматита у иммунокомпрометированных детей. *Российский аллергологический журнал*, 2016, 1(1): 49-51.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата
- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам*
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами

* с 14 недели беременности

** ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года

Комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

реклама



Блокирует размножение вируса



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы

для мед. работников и фармацевтов



ферон

(499) 193 30 60

viferon.ru

И.М. КОРСУНСКАЯ¹, д.м.н., профессор, Е.В. ДВОРЯНKOVA^{1,2}, д.м.н.¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва² Семейный медицинский центр «Пангея»

ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПИИ АКНЕ

ОРАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ

В работе представлены эпидемиологические данные об акне у женщин, описана взаимосвязь заболевания с гормональными процессами и нарушениями. Приведены результаты комплексной терапии 49 пациенток с акне фолатосодержащими оральными контрацептивами. Отмечено влияние терапии не только на кожный процесс, но и на психоэмоциональный и физический статус пациенток. Субъективная оценка пациенток подтверждает высокую эффективность предложенного лечения.

Ключевые слова: акне, фолатосодержащие оральные контрацептивы, субъективная оценка терапии.

I.M. KORSUNSKAYA¹, MD, Prof., E.V. DVORYANKOVA^{1,2}, MD¹ Center of Theoretic Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow² Family Medical Center Pangea

ADVANTAGES OF ACNE THERAPY BY ORAL CONTRACEPTIVES

The article provides epidemiologic data on acne in women, an interrelation of the disease with hormonal processes and disturbances is described. Results of complex therapy of 49 patients with acne by folate-containing oral contraceptives. Therapy effect not only on the skin process but on the psychoemotional and physical status of patients is noted. The subjective evaluation of patients confirms high effectiveness of the proposed therapy.

Key words: acne, folate-containing oral contraceptives, objective evaluation of therapy.

Внешний вид кожи лица всегда волновал женщин всех возрастов. Изменения и поражения кожи лица вызывают ряд психологических проблем: неуверенность, тревожность, депрессию и социальную дезадаптацию [1]. Наиболее частым дерматозом лица являются акне. Они представляют собой мультифакториальное хроническое заболевание. В основе патогенеза акне ключевую роль играют такие факторы, как патологический фолликулярный кератоз, образование избыточного секрета в сальных железах, размножение *Propionibacterium acnes* и воспаление.

Ряд исследований также указывает на влияние генетических факторов на патогенез и тяжесть течения акне. Отмечено, что у пациентов с акне в семейном анамнезе всегда имеются родственники с данным заболеванием, при этом чем тяжелее протекало акне у них, тем тяжелее протекает акне у пациента [2].

Принято считать, что акне чисто юношеское заболевание, первые проявления акне действительно начинаются в возрасте 12–14 лет у девочек. К 20 годам заболевание регрессирует у большинства пациенток. Однако в отдельных случаях заболевание носит хронический рецидивирующий характер и может к 30–40 годам привести к диагнозу «поздние акне» (*acne tarda*) [3].

В настоящее время исследования по эпидемиологии акне демонстрируют его распространенность у лиц старше 20 лет, большинство из которых женщины [4, 5]. Акне встречается более чем у 50% женщин старше 18 лет, у 82% из них отмечена персистирующая форма заболевания, регрессирующая после 44 лет [5]. У 80% женщин заболевание обостряется в предменструальный период [6].

Причиной позднего дебюта акне у женщин обычно являются различные патологические состояния половой

сферы, например синдром гиперандрогении у 15–30% женщин репродуктивного возраста. Кроме того, у данной категории пациенток акне нередко сопутствуют и другие андрогензависимые дерматозы: себорейный дерматит, гирсутизм, алопеция.

Гиперандрогения у женщин может быть как абсолютной при увеличении концентрации андрогенов в периферической крови, так и относительной – при изменении соотношения женских и мужских половых гормонов в сторону увеличения последних либо при повышенной чувствительности органов-мишеней к относительно нормальному количеству андрогенов [7, 8].

Необходимо учитывать присутствие в коже большого количества андрогенов, действующих интракринно и паракринно. Их уровень зависит от экспрессии ферментов синтеза андрогенов в соответствующих клетках. Главными поставщиками являются сальные и потовые железы [9]. Клетки кожи, особенно себоциты, способны синтезировать холестерин для клеточных мембран, эпидермального барьера и сального секрета. Себоциты экспрессируют лишь небольшое количество цитохрома P450c17, необходимого для синтеза дегидроэпиандростерона и андростендиона. Однако себоциты, клетки потовых желез и волосных фолликулов способны изменять дегидроэпиандростерон, андростендион и, возможно, дегидроэпиандростерон-С в тестостерон и дигидротестостерон [10].

Под воздействием половых гормонов стимулируется выработка секрета сальных желез, при этом его качественный состав значительно меняется. Так, в кожном сале снижается уровень альфа-линоленовой кислоты, участвующей в регуляции дифференцировки фолликулярных кератиноцитов, что приводит к повышению кератинизации выводных протоков сальных желез и, как

следствие, к формированию комедонов и затруднению оттока кожного сала. Так создается благоприятная среда для активного размножения резидентной анаэробной липофильной микрофлоры [11].

P. acnes повышают липолитическую активность микрофлоры, что, в свою очередь, стимулирует миграцию нейтрофилов в патологический очаг, и, таким образом, принимают участие в формировании воспалительных высыпаний. Наряду с *P. acnes*, воспаление инициируют: провоспалительные цитокины, выделяемые эпителиальными и иммунными клетками, разрыв стенки протока сальной железы с выходом содержимого в дерму, вторичное инфицирование аэробной микрофлорой, в частности стрепто- и стафилококками [12, 13].

Тесная связь этих факторов ведет к образованию своеобразного замкнутого круга: проявление одного из них вызывает цепную реакцию, к нему незамедлительно присоединяются остальные.

Клиническая картина акне достаточно вариабельна. Высыпания, как правило, локализуются на лице, реже – в области верхней трети груди и спины. При легкой форме заболевания наблюдаются единичные папулы или пустулы с комедонами, без узлов. Для акне средней тяжести характерно наличие от нескольких до множественных папул и пустул с единичными или множественными узлами. Тяжелая форма акне характеризуется многочисленными высыпаниями, узлами с выраженной инфильтрацией, поражением глубоких слоев дермы [14, 15].

Особенности патогенетических механизмов развития акне, а также вариабельность клинических форм заболевания обуславливают многообразие используемых методов лечения. Очевидно, что для успешной терапии акне требуется индивидуальный подход к подбору как системных (при более тяжелых или осложненных формах акне), так и топических препаратов. Назначение специальных вспомогательных средств для ухода за кожей дает возможность во время наружного или системного лечения уменьшить дозы и кратность применения лекарственных средств, обеспечить более комфортное состояние кожи пациента. Терапия акне обязательно должна проводиться с учетом особенностей развития и течения болезни [16, 17]. С учетом вышесказанного патогенетически обоснованным будет включение в состав комплексной терапии акне у женщин препаратов, оказывающих антиандрогенное воздействие, таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Препарат Джес Плюс, сочетает преимущества низкой дозы эстрогенов 0,02 мг/сут и инновационного прогестгена дроспиренона. Кроме того, Джес Плюс содержит левомефолат кальция (451 мкг) – стабильную и метаболически активную соль фолиевой кислоты (ФК).

Эффективность КОК Джес Плюс при акне можно объяснить следующим:

- Прямое антиандрогенное действие (блокада рецепторов дигидротестостерона).
- Непрямое антиандрогенное действие.
- Антигонадотропная активность.
- Стимуляция этинилэстрадиолом и дроспиреноном синтеза секс-гормонсвязывающего глобулина (СГСП) печенью.

■ Отсутствие вытеснения тестостерона из связи с СГСП (так как дроспиренон переносится кровью в связанном виде с альбуминами).

■ Супрессивное действие на РААС (блокада дроспиреноном альдостероновых рецепторов) [18].

Последнее свойство препарата является очень важным, особенно у женщин, отмечающих обострение акне во второй половине цикла [19].

Благодаря антиминералокортикоидному действию дроспиренона, данный КОК препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшаются переносимость препарата и возможность его длительного использования.

Фолаты участвуют в обмене пуринов, гомоцистеина, холина, гистидина, осуществляют синтез аминокислот, нуклеиновых кислот, пиримидинов, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин), а также клеточных рецепторов. Экспериментальные исследования установили, что антидепрессивный эффект ФК объясняется ее взаимодействием с норадренергическими (альфа-1 и альфа-2) и серотонинергическими рецепторами (5-гидрокситриптаминавыми 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A/2C}). Признаками дефицита ФК также являются субклинические нарушения углеводного и жирового обмена, усталость и дезадаптация – неспособность переносить физические и умственные нагрузки [20].

Принято считать, что акне чисто юношеское заболевание, первые проявления акне действительно начинаются в возрасте 12–14 лет у девочек. Однако в отдельных случаях заболевание носит хронический рецидивирующий характер и может к 30–40 годам привести к диагнозу «поздние акне» (acne tarda)

Под нашим наблюдением находилось 49 женщин с диагнозом «акне средней тяжести» в возрасте от 18 до 31 лет. Ранее проводимая терапия местными препаратами не давала стойкой ремиссии и не удовлетворяла пациенток. 15 пациенток ранее получали оральные контрацептивы: ципротерон + этинилэстрадиол (9) и этинилэстрадиол + дезогестрел (6). Пациентки отказались от приема КОК в связи с увеличением массы тела и изменением настроения. При углубленном гинекологическом обследовании у 24 пациенток был выявлен поликистоз яичников с гиперандрогенией. У остальных каких-либо значимых изменений со стороны репродуктивной системы не обнаружено. Всем пациенткам был назначен Джес Плюс с одновременным топическим применением геля с азелаиновой кислотой и лечебной косметики для ухода за кожей. Все женщины нуждались в контрацепции и были предупреждены о контрацептивном эффекте Джес Плюс.

В процессе терапии проводилось анкетирование, направленное на оценку комплаентности проводимой

Рисунок 1. Состояние кожи пациентки до начала терапии Джес Плюс



Рисунок 2. Состояние кожи пациентки через 3 мес. терапии Джес Плюс



отпадает необходимость применения геля с азелаиновой кислотой, остается лечебная косметика для ухода за кожей.

Увеличение массы тела отмечалось только у 2 пациенток в первые 2 месяца приема. Остальные отмечали легкое колебание веса в первый месяц приема, в дальнейшем вес нормализовался. 27 пациенток отмечали снижение болезненности менструаций.

терапии. Пациенткам предлагалось оценить как состояние своей кожи, так и общее состояние, включая физические и психоэмоциональные изменения. Результаты проводимой терапии оценивались пациентами каждые 2 месяца. 19 пациенток отметили значительное улучшение состояния кожи через 2 месяца, остальные оценивали эффект как удовлетворительный (рис. 1, 2). Через 4 месяца от начала терапии все пациентки были полностью довольны полученными результатами: значимым уменьшением количества открытых и закрытых комедонов, отсутствием папуло-пустулезных высыпаний.

Благодаря антиминералокортикоидному действию дроспиренона, КОК Джес Плюс препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшается переносимость препарата и возможность его длительного использования

Однако 14 пациенток отмечали появление единичных папулезных элементов в период приема 4 таблеток-плацебо. К 6-му месяцу терапии высыпания отсутствуют,

Рисунок 3. Динамика субъективной оценки эффективности терапии пациентками с акне



Необходимо отметить, что все пациентки указывали на улучшение и отсутствие перепадов настроения к 4-му месяцу терапии. 13 пациенток стали чувствовать себя увереннее уже через 2 месяца терапии (рис. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности Джес Плюс в комплексе с топическими препаратами в терапии среднетяжелых форм акне у женщин репродуктивного возраста. Препарат необходимо назначать не менее чем на 6 месяцев, для достижения стойкой ремиссии желательно продлевать курс до 1 года и более.

ЛИТЕРАТУРА

- Orion E, Wolf R. Psychological factors in skin diseases: stress and skin: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013, 31(6): 707–11.
- Адашкевич И.П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. 160 с.
- Самцов А.В. Клинические особенности течения акне у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2012, 6: 60–62.
- Collier C, Harper J, Cafardi J et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58: 56–59.
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41: 577–580.
- Shaw J, White L. Persistent acne in adult women. *Arch Dermatol*, 2001, 137: 1252–1253.
- Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*, 2005, 5: 55–62.
- Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. *Provisorum*, 2002, 8: 28–30.
- Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*, 2004, 3(1): 9–26.
- Thiboutot D, Martin P, Volikos L, Gilliland K. Oxidative activity of the type 2 isozyme of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (17beta-HSD) predominates in human sebaceous glands. *J Invest. Dermatol.*, 1998, 111(3): 390–395.
- Thiboutot D. Overview of acne and its treatment. *Cutis*, 2008, 81(S1): 3–7.
- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA*, 2004, 292(6):726–735.
- Clarke S, Nelson A, George R, et al. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: Mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin.*, 2007, 25: 137–146.
- Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2006, 7: 281–290.
- Rivera R, Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age. *Actas Dermosifiliogr*, 2009, 100: 33–37.
- Монахов С.А. Комплексная терапия акне. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*, 2008, 2: 29–34.
- Redmond GP, Olson WH, Lippman JS et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Acad Dermatol*, 1997, 37: 746–754.
- Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология*, 2016, 18(4): 54–58.
- Джес Плюс. Монография по продукту. М.: Bayer HealthCare, 2012.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*, 2014, 16(4): 17–23.



Плюс

451 мкг Метафолина®¹

каждый день

ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни

ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В₉ (Метафолин®¹):

- лечение умеренной формы акне²
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов³

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТАХ²

Джес® Плюс. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадекс клатрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг; кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **Показания к применению:** контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris); контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания:** тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения — в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время

или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); тяжелая и/или острая почечная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона или этинилэстрадиола, или любого из вспомогательных веществ препарата. Препарат содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени, не относящиеся к

противопоказаниям; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период, не ранее 21–28 дня после родов, при отсутствии грудного вскармливания. **Способ применения:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутраченного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 14.11.2016. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар GmbH и Ко. KG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

¹Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки. ²1. Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck&Cie, Швейцария. Метафолин® — зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Джес® Плюс от 14.11.2016 г. (При правильном применении препарата индекс Поррия составляет <1). ³3. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med. 2009; 150(9): 626–31.



ДЖЕС® Плюс

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС:

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

В статье представлены данные эпидемиологических исследований по распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), факторы риска и проявления ГЭРБ. Особое внимание уделено индивидуальному терапевтическому подходу и выбору современного эффективного средства для лечения – ИПП декслансопризола.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, терапия, ИПП, декслансопризол.

S.S. KARDASHEVA, PhD in medicine, Y.O. SHULPEKOVA, PhD in medicine, V.I. LESCHENKO, PhD in medicine
Sechenov First Moscow State Medical University
GASTROESOPHAGEAL REFLUX: NEW THERAPEUTIC PROSPECTS

The article provides the data of epidemiologic studies on frequency of symptoms of the gastroesophageal reflux disease (GERD), risk factors and GERD manifestations. Special emphasis is made on the individual therapeutic approach and choice of the modern effective drug for therapy – PPI Dexlansoprazol.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, erosive esophagitis, therapy, proton pump inhibitor (PPI), Dexlansoprazol.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся рефлюксом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального, эрозивного или язвенного рефлюкс-эзофагита, сопровождается характерными симптомами, а у части больных – цилиндроклеточной метаплазией (пищеводом Барретта) [1].

По данным отечественных эпидемиологических исследований, распространенность рефлюксных симптомов в российской популяции составляет 40–60%; критерии ГЭРБ определяются у 20–25%. В мире сохраняется тенденция к росту распространенности этого заболевания. Один из наиболее весомых факторов риска развития ГЭРБ – наличие висцерального ожирения – типичного заболевания сегодняшнего дня. Таким образом, ГЭРБ во многих случаях можно рассматривать как одно из «гастроэнтерологических проявлений» системной патологии – метаболического синдрома [2, 3]. В свою очередь, ГЭРБ может сочетаться с нарушениями сна и, по-видимому, способствовать поддержанию повышенного артериального давления.

Типичные симптомы ГЭРБ – изжога и регургитация, возникающие регулярно (раз в неделю и более) и ухудшающие качество жизни. Внепищеводные проявления с установленной патогенетической связью с гастроэзофагеальным рефлюксом – кашель, бронхиальная астма, ларингит, эрозии эмали зубов.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в 60% случаев протекает в форме неэрозивной рефлюксной болез-

ни (НЭРБ), другая форма заболевания – эрозивный эзофагит развивается реже. Пищевод Барретта относится к осложнениям и, по различным данным, выявляется у 6–12% пациентов с характерными симптомами ГЭРБ. Однако реальная распространенность пищевода Барретта в популяции значительно выше. Риск развития рака при пищеводе Барретта составляет в среднем 0,5% в год.

Проявления ГЭРБ существенно снижают качество жизни больных [4]. Четкая корреляция тяжести симптомов и степени нарушения целостности слизистой пищевода не обнаруживается. Если в патогенезе при НЭРБ важную роль играют нарушения моторики со снижением клиренса пищевода и сенситизации слизистой, то при формах, сопровождающихся нарушением целостности эпителия, развитии эрозивно-язвенных изменений, пищевода Барретта и аденокарциномы, по-видимому, основная роль принадлежит более грубым, трудноустраняемым, механическим и анатомическим факторам, способствующим поддержанию контакта слизистой с рефлюккатом. Так, при эрозивном рефлюкс-эзофагите чаще наблюдаются тяжелая степень недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (по классификации Hill), аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, выше частота и продолжительность патологического рефлюкса с $\text{pH} < 4$ [5]. Лица с эрозивным эзофагитом чаще страдают морбидным ожирением; есть данные о влиянии употребления алкогольных напитков (в особенности крепких) и курения на предрасположенность к эрозивному эзофагиту и пищеводу Барретта [6]. Возможно, в основе рецидивирующего эрозивного процесса также играет роль наследственно обусловленное снижение экспрессии белка межклеточных контактов E-кадгерина, что способствует проявлению повреждающего действия рефлюктата. В патогенезе ГЭРБ изучается роль изменений микрофлоры верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности преобладания грамотрицательных

микроорганизмов, способствующих повышению продукции провоспалительных цитокинов и снижению пищевого клиренса.

Диагностика, тактика лечения и наблюдения пациентов с различными формами ГЭРБ с современных позиций подробно изложена в национальных руководствах, в частности в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации от 2014 г. [1].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Индивидуальный подход при назначении лечения основывается на оценке частоты и интенсивности симптомов, наличия и степени тяжести эзофагита, анамнеза предшествующих обострений заболевания. Во многих случаях решающее значение имеет изменение стиля жизни, коррекция массы тела, отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Для лечения пациента с НЭРБ и умеренной эпизодической изжогой (два раза в неделю или реже) и отсутствием эрозивного эзофагита в анамнезе можно применить принцип «step-up-терапии» – терапии нарастающей интенсивности. Начать можно с рекомендаций изменения образа жизни, диеты и приема антагонистов H_2 -рецепторов гистамина (H_2RA) в низкой дозе (половина от стандартной два раза в день) с добавлением антацидов (табл.) [8]. Если эффект от лечения в течение 2 нед. недостаточный, необходимо увеличить дозу H_2RA до стандартной и продолжить лечение как минимум 2 нед. При сохранении симптомов рекомендуется отменить H_2RA и назначить ингибиторы протонной помпы сначала в низкой дозе, с возможным увеличением до стандартной [8]. Продолжительность лечения после достижения контроля симптомов должна составить не менее 8 нед. Систематический анализ рандомизирован-

ных исследований, изучавших влияние изменения образа жизни и диеты на симптомы ГЭРБ и данные внутриводной рН-метрии, показал значимость только снижения избыточного веса и подъема головного конца кровати.

Диагностика, тактика лечения и наблюдения пациентов с различными формами ГЭРБ с современных позиций подробно изложена в национальных руководствах, в частности в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации от 2014 г.

Последнее показано при ночных симптомах, внепищеводных легочных и ларингеальных симптомах. Диетические рекомендации включают избирательное ограничение пищевых триггеров гастроэзофагеального рефлюкса (жирная, острая пища, кофе, шоколад), если пациент отмечает корреляцию своих симптомов с приемом определенной пищи. Применение антацидов и алгинатов при ГЭРБ ограничивается приемом «по требованию» для купирования редкой изжоги и назначением совместно с антисекреторными препаратами в первые дни лечения для быстрого купирования изжоги. Средняя продолжительность действия H_2RA составляет 4–10 ч, эти препараты более эффективно, чем антациды, купируют симптомы, однако их эффективность в заживлении эрозивного эзофагита недостаточна. Применение H_2RA для поддерживающей терапии ограничивается развитием тахифилаксии спустя 2–6 нед. со значительным снижением эффективности.

Эрозивный эзофагит, частые (более 2 раз в неделю) и интенсивные симптомы, существенно снижающие качество жизни пациента, служат показанием к первоначальному назначению ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе для максимально быстрого облегчения симптомов («step-down-терапия») (табл.) [1, 8]. ИПП максимально эффективны при приеме утром, за 30 минут перед первым приемом пищи, поскольку плотность Н-К-АТФазы на париетальной клетке коррелирует с продолжительностью тощачового периода (ночь). Все ИПП, независимо от дозы, превосходят по эффективности контроля симптомов и заживления эрозивного эзофагита H_2RA : в среднем в 86% случаев после 8 нед. терапии удается достичь клинко-эндоскопической ремиссии. По данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, статистически достоверных различий в эффективности различных ИПП не установлено. Через 4 нед. лечения эрозии в пищеводе заживали у 49–91% пациентов, через 8 нед. – у 71–99% пациентов. Постоянная поддерживающая терапия ИПП изначально рекомендуется при тяжелом эзофагите (С- и D-степени) и при пищеводе Барретта [1]. Пациентам с НЭРБ и эрозивным эзофагитом А-В-степени рекомендуется попытаться отменить антисекреторную терапию: через 8 нед. при хорошем контроле симптомов – переход на низкую дозу ИПП и затем замена ИПП на H_2RA с последующей отменой [1, 8].

Таблица. Стандартные дозы антисекреторных препаратов при ГЭРБ

Препарат	Стандартная дозировка при ГЭРБ
Блокаторы H_2-рецепторов гистамина	
циметидин	400 мг × 2 р/день
ранитидин	150 мг × 2 р/день
фамотидин	20 мг × 2 р/день
низатидин	150 мг × 2 р/день
Ингибиторы протонной помпы	
омепразол	40 мг 1 р/день
лансопразол	30 мг 1 р/день
пантопразол	40 мг 1 р/день
рабепразол	20 мг 1 р/день
эзомепразол	40 мг 1 р/день
декслансопразол	30 мг или 60 мг 1 р/день

Приблизительно 65% пациентов с НЭРБ и большинство с эрозивным эзофагитом отмечают рецидив симптомов после отмены антисекреторной терапии. В случае раннего рецидива симптомов в течение 3 месяцев после отмены лечения рекомендуется проведение контрольной ЭГДС и рассмотрение варианта постоянной поддерживающей терапии ИПП в минимальной дозе [10]. В метаанализе показано, что режим приема ИПП «по требованию» в качестве поддерживающей терапии менее эффективен, чем постоянная поддерживающая терапия, как в плане клинической, так и эндоскопической ремиссии, хотя и более удобен для пациентов [11].

В настоящее время всем больным пищеводом Барретта рекомендуется постоянная антисекреторная терапия ИПП и эндоскопическое наблюдение, эндоскопическая абляция показана при выявлении дисплазии метаплазированного эпителия. На фоне антисекреторной терапии возможна частичная регрессия метаплазии эпителия.

При планировании длительной терапии ИПП пациентам, инфицированным *Helicobacter pylori*, целесообразно проведение эрадикационной терапии [12].

ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Первоначальный подход к лечению ГЭРБ во время беременности включает рекомендации изменения образа жизни, соблюдения диеты и приема антацидов, алгинатов или сукральфата [13]. Не рекомендуются антациды, содержащие бикарбонат натрия и трисульфат магния. При недостаточном эффекте рекомендуется назначить H2RA, больше данных накоплено по применению ранитидина во время беременности. Исследований, изучавших применение ИПП во время беременности, меньше, чем по применению H2RA, однако все публикации свидетельствуют о безопасности ИПП [13]. Больше данных накоплено по применению омепразола, лансопризола и пантопризола во время беременности. Метаанализ 7 наблюдательных исследований не выявил увеличения риска врожденных дефектов, спонтанных аборт или преждевременных родов [13].

ФАРМАКОЛОГИЯ ИПП

После приема внутрь ИПП всасываются в тонкой кишке. Действующее вещество накапливается в зонах с наиболее низкими значениями pH и в области секреторных канальцев париетальных клеток, где pH = 1÷2, концентрация ИПП почти в 1000 раз превышает таковую в крови. В этих условиях происходит протонирование ИПП с образованием активной формы – сульфенамида [13, 14]. Последний необратимо связывается с цистеиновым остатком H⁺/K⁺-АТФазы (протонной помпы) и блокирует ее. Кислотопродукция восстанавливается по мере встраивания вновь синтезированных молекул H⁺/K⁺-АТФазы в мембрану париетальных клеток. Скорость активации пантопризола практически прекращается при pH = 4. Скорость образования сульфенамида из омепразола, эзомепразо-

ла и лансопризола снижается в 2 раза при pH = 4, рабепразола – при pH = 4,9 [14, 15].

ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4; при этом наблюдается конкуренция с другими субстратами [8, 9]. Наибольшее значение имеет взаимодействие ИПП с CYP2C19 и CYP3A4. По выраженности угнетения функции CYP2C19 за лансопризолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол и пантопризол; по силе влияния на CYP3A4 за пантопризолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол, лансопризол [1, 2, 7]. Ген CYP2C19 отличается полиморфизмом, что влияет на выраженность терапевтического эффекта ИПП. CYP2C19 участвует в метаболизме многих лекарств, поэтому большое практическое значение придается влиянию ИПП именно на эту субъединицу. Один из важнейших аспектов применения ИПП – вероятность снижения эффекта антиагрегантного препарата клопидогрела за счет конкуренции за взаимодействие с CYP2C19 и снижения скорости образования активных метаболитов клопидогрела [9, 10]. CYP3A4 также играет важную роль в метаболизме лекарств; ее активность существенно варьирует. CYP3A4 экспрессируется также на апикальной мембране кишечного эпителия, что может влиять на биодоступность лекарств и «эффект первого прохождения через печень».

Преобладание определенного стереоизомера может влиять на длительность поддержания терапевтической концентрации в плазме; эта особенность учитывалась при создании декслансопризола – правовращающего изомера лансопризола

Фармакокинетика ИПП может зависеть от соотношения содержания лево(S)- и право(R или D)-вращающих стереоизомеров действующей молекулы. Так, создание эзомепразола – левовращающего изомера омепразола – способствовало уменьшению различий в биодоступности и действия препарата у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов. Для других ИПП создание «чистого» препарата на основе лишь одного изомера не всегда дает такое разительное преимущество в нивелировании различий скорости метаболизма у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов. Однако преобладание определенного стереоизомера может влиять на длительность поддержания терапевтической концентрации в плазме; эта особенность учитывалась при создании декслансопризола – правовращающего изомера лансопризола [11].

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА

Лечение эрозивных рефлюксных поражений пищевода может представлять особенную сложность вследствие высокой частоты рецидива: на стадиях эзофагита А и В, по лос-анджелесской классификации, она составляет поряд-

ка 15–23%, на стадиях С и D – 24–41% в течение 6 месяцев от начала терапии [12]. Столь высокую частоту рецидива объясняют наличием трудноустраняемых факторов, поддерживающих патологический рефлюкс. Поэтому многие эксперты обосновывают целесообразность проведения противорецидивной терапии ИПП в течение полугода.

В качестве одних из наиболее эффективных средств в лечении эрозивного рефлюкс-эзофагита в течение последних лет рассматривались рабепразол и эзомепразол, что определялось способностью этих препаратов обеспечивать максимальное время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе, необходимое для заживления дефектов слизистой, а также удобством приема (во многих случаях – 1 р/день) [18–20]. С 2014 г. в России в арсенал самых эффективных средств лечения ГЭРБ и эрозивного эзофагита вошел препарат Дексилант® (декслансопразол) производства компании Takeda [33]. Декслансопразол представляет собой правовращающий (R- или D-) стереоизомер лансопразола (тогда как лансопразол – смесь R- и S-изомеров). R-изомер взаимодействует с протонной помпой с той же степенью родства, что и S, однако его кинетика характеризуется площадью под фармакокинетической кривой (AUC), в 3–5 раз превышающей таковую для S-изомера, поскольку характеризуется более медленным печеночным метаболизмом [22].

Дексилант® выпускается в виде капсул с модифицированным высвобождением. Действующее вещество содержится в капсулах в виде гранул двух типов, защищенных оболочкой, которая растворяется при различных значениях pH. Таким образом, препарат характеризуется уникальным двухэтапным высвобождением: первый этап – быстрое высвобождение 25% дозы происходит в начальном отделе двенадцатиперстной кишки при pH 5,5 через 1–2 ч после приема препарата; второй этап – отсроченное высвобождение 75% дозы в дистальном отделе тонкой кишки при pH 6,8 примерно через 4–5 ч. [23]. Абсорбция при приеме внутрь составляет $\geq 76\%$. Таким образом, формируется «двухпиковый» график концентрации препарата в плазме, способствующий более длительной циркуляции действующего вещества, что, в частности, доказано в фармакокинетическом исследовании, где проводилось сравнение с лансопразолом [12]. Двухэтапное высвобождение позволяет заблокировать вновь синтезированные и «регенерированные» после первоначального связывания молекулы протонной помпы. Такая динамика высвобождения позволяет преодолеть ограничения, свойственные фармакодинамике и фармакокинетике «традиционных» ИПП; такие ограничения, в частности, связаны с возникновением ночного кислотного прорыва и необходимостью приема препаратов до еды. Таким образом, Дексилант® обладает выраженным и наиболее оптимальным по времени действием на кислотопродукцию в сравнении с другими ИПП. Это единственный ИПП, поддерживающий оптимальный уровень $\text{pH} > 4$ в течение 17 часов и позволяющий эффективно контролировать симптомы рефлюксной болезни у большинства больных в течение суток [9, 20, 24]. Вследствие длитель-

ной циркуляции АУС декслансопразола существенно повышается, хотя значение максимальной концентрации препарата в плазме (C_{max}) значительно не нарастает.

Дексилант® зарегистрирован для лечения ГЭРБ (как НЭРБ, так и эрозивного эзофагита), а также в качестве поддерживающей терапии после лечения эрозивного эзофагита. Препарат выпускается в дозах 30 и 60 мг, предназначенных для приема 1 р/сут.

Дексилант® обладает выраженным и наиболее оптимальным по времени действием на кислотопродукцию в сравнении с другими ИПП. Это единственный ИПП, поддерживающий оптимальный уровень $\text{pH} > 4$ в течение 17 часов и позволяющий эффективно контролировать симптомы рефлюксной болезни у большинства больных в течение суток

Выраженный эффект декслансопразола показан в сравнительных исследованиях. В перекрестном исследовании с однократным приемом препарата в дозе 60 мг и эзомепразола 40 мг и проведением 24-часовой внутрижелудочной pH-метрии показано, что достигнутые значения pH, в особенности во второй половине дня, были выше после приема декслансопразола [14].

Дексилант® можно принимать независимо от приема пищи и времени суток (в отличие от «традиционных» ИПП, которые рекомендуется принимать за 30 мин до завтрака). Это подтверждают результаты перекрестного исследования с участием здоровых добровольцев: не обнаружено существенных различий C_{max} и показателей 24-часовой внутрижелудочной pH-метрии, если препарат принимался натощак, за 30 или 5 минут до еды либо через 30 минут после еды [15]. Также не отмечено значимых различий во времени приема препарата в течение дня [16].

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показана высокая эффективность декслансопразола в лечении эрозивного эзофагита. В одном приняли участие 4 092 пациента, которые были рандомизированы в группы лечения лансопразолом 30 мг, декслансопразолом 60 мг, декслансопразолом 90 мг в день. Частота заживления эрозий в группе получавших декслансопразол 60 мг составила 92–93%, 90 мг – 93–95%, среди получавших лансопразол – 86–92%. Таким образом, эффективность декслансопразолом оказалась выше (хотя различия не были статистически достоверными) [17]. В другой работе назначение декслансопразола в дозе 60 мг оказалось более эффективным в заживлении эрозий у пациентов с морбидным ожирением (индексом массы тела $>30 \text{ мг/м}^2$) [18].

Применение декслансопразола эффективно в профилактике рецидивов эрозивного эзофагита. На период 6-месячного наблюдения пациенты с зажившими эрозиями были рандомизированы в группу плацебо, а также в группу лечения декслансопразолом в дозах 30 или 60 мг. В группе плацебо ремиссия сохранялась у 27,2% больных,

среди получавших декслансопрозол 30 мг – у 74,9% и среди получавших 60 мг – у 82,5%. И хотя различия в целом оказались недостоверными, при выделении пациентов с тяжелым эзофагитом – стадий С и D – дозировка 60 мг показала статистически значимое преимущество над 30 мг (85% vs 63%) [19].

Показано, что лечение декслансопрозолом повышает качество жизни пациентов с ГЭРБ, в том числе улучшает качество сна, продуктивность на работе, повышает повседневную активность. Повышение качества жизни, достигнутое на фоне терапии «традиционными» ИПП, может стать еще более отчетливым при переводе на лечение декслансопрозолом [12].

Применение препарата Дексилант® обеспечивает эффективный контроль над изжогой на протяжении суток, надежное заживление эрозий и язв (в 92–93% случаях) к 8-й нед. терапии и поддержание стойкой ремиссии эрозивного эзофагита

Таким образом, применение препарата Дексилант® обеспечивает эффективный контроль над изжогой на протяжении суток, надежное заживление эрозий и язв (в 92–93% случаях) к 8-й нед. терапии и поддержание стойкой ремиссии эрозивного эзофагита. Для заживления эрозий препарат рекомендуется применять в дозе 60 мг 1 р/день до 8 нед., в качестве поддерживающей терапии – 30 мг один раз в день до 6 месяцев, для лечения НЭРБ – 30 мг один раз в день в течение 4 нед. Отмена декслансопрозола не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии, что повышает комплаенс пациентов [12].

ПРОБЛЕМА НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИПП

10–15%, а по некоторым данным, до 40% пациентов с ГЭРБ, особенно с тяжелым эзофагитом, отмечают недостаточную эффективность стандартных доз ИПП [12]. Среди возможных причин следует обратить внимание на недостаточную приверженность к лечению и несоблюдение правильного режима приема препарата (например, перед завтраком). Таким образом, вопрос о приверженности к лечению и режиму приема препарата – это первое, с чего необходимо начать. Стоит отметить, что препарат Дексилант® способствует поддержанию выполнения назначенных рекомендаций благодаря комфортным условиям приема – один раз в день, не привязывая прием препарата к режиму питания. Но, согласно популяционным исследованиям, остается проблема несвоевременного прекращения приема ИПП при облегчении симптоматики или эпизодического приема.

Если при должном соблюдении режима лечения ответа на терапию ИПП в стандартной дозе в течение 4 нед. не отмечено, ситуацию можно оценивать как «рефрактерную ГЭРБ». Часть случаев объясняется инди-

видуальными особенностями метаболизма препаратов, а именно полиморфизмом гена CYP2C19, играющего наиболее важную роль в Азии, в меньшей степени – в Европе. Продолжительность действия ИПП у «быстрых метаболизаторов» сокращается, что приводит к недостаточному эффекту и «ночным кислотным прорывам». В части случаев (~20%) эффективна смена препарата на другой, в частности на препарат более пролонгированного действия, либо удвоение дозы – добавление вечернего приема ИПП (или H2RA) перед ужином. ГЭРБ, рефрактерная к «традиционным» ИПП, – важная ниша для применения декслансопрозола в силу пролонгированного действия этого препарата и удобства приема (1 р/день), что уменьшает влияние фактора некомплаентности [12]. Добавление прокинетиков к терапии ИПП на современном этапе не имеет доказанного клинического значения.

При рефрактерности также следует критически пересмотреть правильность постановки диагноза «ГЭРБ». Со сходными симптомами могут протекать другие заболевания пищевода и желудка – лекарственный, эозинофильный эзофагит, ахалазия, гастропарез, синдром руминации, аэрофагия, красный плоский лишай, синдром Золлингера – Эллисона. В таких случаях необходим соответствующий пересмотр терапии.

Недавно опубликованы обнадеживающие результаты рандомизированного двойного слепого исследования ИПП нового типа вонопрозана («калий-конкурентного ИПП») в лечении эрозивного эзофагита, резистентного к терапии «традиционными» ИПП [20].

ПРОБЛЕМА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ ИПП

Подавление продукции соляной кислоты теоретически может повлечь за собой нарушение всасывания определенных пищевых компонентов и склонность к кишечным инфекциям, дополнительное изменение фармакокинетики лекарств [21]. К середине 2000-х гг. уже накопилось достаточное количество публикаций для подведения промежуточных итогов и метаанализов с оценкой нежелательных явлений.

В отношении абсорбции железа, которая зависит от секреции соляной кислоты и содержания витамина С в желудочном соке, однозначных данных не получено. Считается, что ИПП могут снижать биодоступность витамина С, однако при наблюдении в течение 7 лет пациентов, ежедневно принимавших ИПП, клинически значимых нарушений не установлено [22, 23]. В случае мальабсорбции можно назначать препараты железа.

Столь же неопределенной, недоказанной можно считать и ассоциацию приема ИПП с риском мальабсорбции кальция и развития переломов костей. Вероятнее всего, после приема пищи уровень секреции не столь низкий, чтобы существенно повлиять на абсорбцию кальция. В двух исследованиях высокого качества такие побочные эффекты не показаны [24, 25], тогда как в других работах определенная связь прослеживалась.

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ— ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ГЭРБ¹⁻⁴



ДЕКСИЛАНТ®
декслансопразол



- Контроль симптомов до 24 часов³
- Одна капсула в сутки²
- Не зависит от приёма пищи²



Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

1. Vakil M et al. Curr Med Res Opin 2009;25:627-38;

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®, Рег. уд. ЛП 002477 от 26.05.2014;

3. Wittbrodt ET, Baum C, Peura DA. Clin Exp Gastroenterol. 2009;2:117-28;

4. Номера патентов: 6,664,276 – 15 December 2020; 6,939,971 – 15 December 2020;

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма и дозировка:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести, поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимают целиком вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее гранулы в столовую ложку и смешать их с небольшим поре; затем немедленно, не разжевывая, проглотить. Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести. Рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 8 недель. Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги. Рекомендованной дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. **Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ (т.е. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь).** Рекомендованной дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протеза ВИЧ (атазанавир, нефинавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламного модуля: февраль, 2017



000 «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва,
ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11;
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Вероятно, влияние оказывали другие сопутствующие заболевания и стиль жизни. В популяционном канадском исследовании оценивалась минеральная плотность костей через 5 и 10 лет приема ИПП. Снижения минеральной плотности в динамике не обнаружено; интересно, что у больных, принимавших ИПП, уже изначально определялась более низкая плотность [26]. В 2010 г. FDA выпустило указание о необходимости предупреждающей надписи на этикетке ИПП о повышении риска переломов. Позже принято решение о безопасности безрецептурного применения ИПП сроком до 2 нед. до 3 циклов в год.

Дексилант® зарегистрирован для лечения ГЭРБ (как НЭРБ, так и эрозивного эзофагита), а также для профилактики обострений эрозивного эзофагита

Большой интерес вызывает потенциальная способность ИПП повышать плотность костей – за счет подавления активности остеокластов, в вакуолях которых экспрессирована протонная помпа [27]. При наличии показаний и соблюдении дозы оснований избегать назначения ИПП в группах риска остеопороза нет и нет необходимости дополнительного назначения препаратов кальция.

В мире зарегистрировано несколько десятков случаев выраженной гипомagneмии на фоне приема ИПП (при отсутствии признаков потери через кишечник и с мочой). Теоретически этот эффект можно связать с угнетением функции переносчиков магния в тонкой кишке; склонность, по-видимому, определяется генетическими факторами. Этот эффект может развиться на любом сроке приема ИПП и регрессирует после отмены. FDA выпустило соответствующее предупреждение в отношении применения всего класса ИПП, хотя при описании случаев первоначально упоминались омепразол и эзомепразол [21]. Контроль магниеи перед началом терапии недостаточно обоснован, особенно при проведении коротких курсов. Более внимательный контроль нужен в случаях наличия мальабсорбции или заболевания почек; в этих ситуациях ИПП не противопоказаны [21].

В отношении риска развития дефицита «пищевого» витамина B_{12} при длительном применении ИПП данные также противоречивы [28]. Всасывание витамина B_{12} в составе лекарственных средств и добавок не нарушается.

Выше уже упоминалось возможное взаимодействие ИПП и клопидогрела. In vitro, в которых показано фармакодинамическое взаимодействие, наблюдалось ослабление антитромботического эффекта по данным аденозин-дифосфат-индуцированной агрегации и повышенная активность тромбоцитов. Этот эффект, по всей вероятности, связан с пониженной функцией аллелей CYP2C19*2 и *3 (от 30 до 55% в зависимости от расовой и национальной принадлежности) [21]. Эти полиморфизмы достаточно широко распространены, поэтому такое конкурентное взаимодействие ИПП и клопидо-

грела необходимо учитывать. FDA рекомендовало не применять клопидогрел совместно с мощными ингибиторами CYP2C19: омепразолом, эзомепразолом и циметидином, хотя метаанализ не показал различий риска при применении ИПП различных классов вместе с клопидогрелом [29], а при анализе базы данных не показано достоверной связи между крупными сердечно-сосудистыми событиями и приемом клопидогрела при постоянном приеме, «переключении» и отмене ИПП [30]. Таким образом, с учетом отсутствия однозначных оценок риска при одновременном приеме ИПП и клопидогрела основное значение имеет надлежащая оценка факторов риска у пациента.

При применении ИПП вместе с высокими дозами метотрексата вероятно развитие токсических явлений последнего, что связано с замедлением его метаболизма [21].

В некоторых работах показана ассоциация приема ИПП с развитием внегоспитальной пневмонии [21]. В метаанализе (с анализом историй 120 863 больных) не обнаружено связи пневмонии с применением ИПП дольше 180 дней (ОШ = 1,10; 95% ДИ = 1,00–1,21); связь была более отчетливой для применения ИПП менее 30 дней (ОШ = 1,65; 95% ДИ = 1,25–2,19) и высоких доз ИПП (ОШ = 1,50; 95% ДИ = 1,33–1,68). Однако другие исследования и метаанализ связи не показали [21].

В отношении повышенного риска развития инфекции Clostridium difficile на фоне приема ИПП данные также неоднозначны [21]. Теоретически подавление продукции соляной кислоты может способствовать выживанию спор и их переходу в вегетативные формы. Различные метаанализы дают противоположные результаты, что может быть связано с недоучетом дополнительных факторов. Таким образом, сегодня нельзя считать доказанным повышенный риск развития этой инфекции при приеме ИПП, однако необходимо принимать во внимание данные о повышенной частоте ее развития среди больных, принимающих ИПП, и назначать эти препараты только с учетом показаний [21].

Большой интерес вызывает потенциальная способность ИПП повышать плотность костей – за счет подавления активности остеокластов, в вакуолях которых экспрессирована протонная помпа

Аналогичные выводы можно сделать в отношении риска развития диареи путешественников. Международное общество медицины путешествий не рассматривает целесообразным отмену ИПП при поездке в районы высокого риска кишечных инфекций, хотя отмена может быть оправданной на короткий период при наличии индивидуального риска у больного [21]. Связь продолжительного приема ИПП (особенно более 1 года и у лиц старше 50 лет) с развитием избыточного бактериального роста в кишечнике показана, однако клиническое значение этого остается неясным [21].

Более отчетливая связь применения ИПП прослеживается со спонтанным бактериальным перитонитом у пациентов с циррозом печени, находящихся в условиях стационара (ОШ = 4,3; 95% ДИ = 1,3–11,7) [31], хотя есть и противоречивые данные [21]. В связи с этим необходимо тщательно взвешивать показания к назначению ИПП при циррозе печени с асцитом (особенно при низком содержании белка в асцитической жидкости) [21].

Описаны случаи развития острого интерстициального нефрита спустя достаточно короткий отрезок времени после начала приема ИПП [21].

Таким образом, хотя связь многих из перечисленных состояний с приемом ИПП полностью не доказана, при

назначении препаратов этого класса необходимо соблюдать определенную осторожность. Анализ врачебных назначений в Дании показал частую необоснованность ИПП и отсутствие соответствующих показаний в медицинской документации [32]. ИПП должны назначаться только при наличии показаний, в рекомендованных дозах и на протяжении отрезка времени, рекомендованного для конкретного заболевания. В режиме безрецептурного отпуска, т. е. приема в течение не более 2 нед., для купирования изжоги, возникающей два и более раза в неделю, ИПП, в частности декслансопразол, рассматриваются как самый безопасный класс препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Маев И.В. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2014. 31 с.
- Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*, 2017 May, 152(7): 1656–1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
- Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *J Clin Diagn Res*, 2017 Apr, 11(4): OC01–OC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/24151.9562.
- Lee SW, Lee TY, Lien HC, Peng YC, Yeh HJ, Chang CS. Correlation Between Symptom Severity and Health-Related Life Quality of a Population With Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Res*, 2017 Apr, 10(2): 78–83. doi: 10.14740/gr753w.
- Ida T, Inamori M, Inoh Y, Fujita K, Hamanaka J, Chiba H, Kusakabe A, Morohashi T, Goto T, Maeda S. Clinical Characteristics of Severe Erosive Esophagitis among Patients with Erosive Esophagitis: A Case-control Study. *Intern Med*, 2017, 56(11): 1293–1300. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8058.
- Filiberti RA, Fontana V, De Ceglie A, Bianchi S, Grossi E, Della Casa D, Lacchin T, De Matthaeis M, Ignomirelli O, Cappiello R, Rosa A, Foti M, Laterza F, D'Onofrio V, Iaquinio G, Conio M. Alcohol consumption pattern and risk of Barrett's oesophagus and erosive oesophagitis: an Italian case-control study. *Br J Nutr*, 2017 May 8; 1–11. doi: 10.1017/S0007114517000940.
- Katz PQ, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 308.
- Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*, 2004 Aug, 32(8): 821–7.
- Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitor: an update. *Drug Saf*, 2014 Apr, 37(4): 201–11. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0.
- BMS. Plavix prescribing information. 2011. <http://products.sanofi.us/plavix/plavix.html>. Last accessed 23 April 2012.
- Andersson T, Weidolf L. Stereoselective disposition of proton pump inhibitors. *Clin Drug Investig*, 2008, 28(5): 263–79.
- Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitors for the treatment of patients with erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease: current evidence and safety of dexlansoprazole. *Clin Exp Gastroenterol*, 2016, 9: 163–172.
- Hershcovici T, Jha LK, Fass R. Dexlansoprazole MR – a review. *Ann Med*, 2011, 43(5): 366–374.
- Kukulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Compartmental pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011, 4(4): 213–220.
- Lee RD, Vakily M, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(8): 824–833.
- Lee RD, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(9): 1001–1011.
- Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(7): 731–741.
- Peura DA, Pilmer B, Hunt B, Mody R, Perez MC. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(8): 810–818.
- Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(7): 742–754.
- Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Ashida K. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017 Jun, 10(6): 439–451. doi: 10.1177/1756283X17705329.
- Johnson DA, Oldfield EC. Reported Side Effects and Complications of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(5): 458–464.
- McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(Suppl 2): S5–S9.
- Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci*, 2011, 56: 2243–2253.
- Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 2205–2211.
- Hansen KE, Jones AN, Lindstrom JM, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 2510–2519.
- Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1361–1369.
- Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53: 21–25.
- Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5: 219–232.
- Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013 Aug 10, 167(3): 965–74. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.085.
- Banerjee S, Weideman RA, Weideman MW, et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2011, 107: 871–878.
- Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 1130–1134.
- Haasstrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Søndergaard J, Hansen JM, Jarbøl DE. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016 Jul, 44(1): 78–87.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Пер.уд. ЛП 002477 от 26.05.14.

В.В. ЦУКАНОВ, д.м.н., профессор, Ю.Л. ТОНКИХ, к.м.н., А.В. ВАСЮТИН, к.м.н.

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И СФИНКТЕРА ОДДИ

Цель обзора: освещение современных аспектов диагностики и лечения функциональных билиарных расстройств. **Основные положения.** В статье выполнен анализ информации об алгоритмах диагностики функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди, принципах терапии пациентов со сладжем в желчном пузыре, указаны основные медикаментозные средства лечения функциональных расстройств желчевыводящей системы, освещены возможности отечественного препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Урдокса. **Заключение:** согласно современным рекомендациям применение препарата Урдокса является основой начальной терапии пациентов с билиарным сладжем и функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди.

Ключевые слова: функциональные расстройства желчного пузыря, функциональные расстройства сфинктера Одди, лечение, УДХК.

V.V. TSUKANOV, MD, Prof., Y.L. TONKIKH, PhD in medicine, A.V. VASYUTIN, PhD in medicine

Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, detached unit Research Institute of Medical Problems in the North, Krasnoyarsk

RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GALL BLADDER AND SPHINCTER OF ODDI

Objective of the review: Coverage of current aspects of diagnosis and treatment of functional biliary disorders. **Basic provisions.** The article analyses information about the functional disorders of the gall bladder and the sphincter of Oddi, the principles of treatment of patients with peculiarities in the gall bladder, the main drugs for the functional disorders of the biliary system are provided, possibilities of the domestic drug ursodeoxycholic acid (UDCA) - Urdoxa - are provided. **Conclusion:** According to modern recommendations, the use of the Urdoxa drug is the basis for initial therapy for patients with biliary sludge and for functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi.

Keywords: functional disorders of the gall bladder, functional disorders of sphincter of Oddi, treatment, UDCA.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь является значимой проблемой современной медицины в связи с высокой распространенностью, мультифакториальностью патогенеза [1, 2] и недостаточной эффективностью лечения [3]. Это обуславливает поиск новых подходов к ведению пациентов с холелитиазом [4]. Одну из актуальных возможностей борьбы с образованием желчных камней представляет профилактика холелитогенеза у лиц с функциональными расстройствами [5]. В этой связи самого пристального внимания заслуживает трактовка расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди в опубликованных в 2016 г. Римских критериях IV [6].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИЛИАРНОЙ БОЛИ

Для характеристики функциональных билиарных расстройств необходимо дать определение билиарной боли, которая является важным критерием диагностики. Римские критерии IV полагают, что эти боли могут быть не ежедневными, сильными и достаточно продолжительными (табл. 1) [6].

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Сейчас принято считать, что функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП) диагностируется на

Таблица 1. Диагностические критерии билиарной боли

Боль локализована в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте и + все следующие критерии:

1. Достигает устойчивого уровня и длится от 30 минут или дольше
2. Возникает в различные промежутки времени (не каждый день)
3. Достаточно выражена, чтобы прервать повседневную деятельность или привести к срочному обращению к врачу
4. Незначительно (<20%) связана с моторикой кишечника
5. Незначительно (<20%) уменьшается при изменении положения тела или кислотосупрессии.

Подтверждающие критерии

1. Тошнота и рвота
2. Иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область

основании наличия билиарной боли при исключении органических заболеваний и нормальном содержании печеночных ферментов в крови (табл. 2) [6].

Таблица 2. Диагностические критерии функционального расстройства желчного пузыря

1. Билиарная боль
2. Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии.

Поддерживающие критерии

1. Низкая фракция выброса желчного пузыря.
2. Нормальное содержание в крови ферментов печени, билирубина и амилазы

Билиарная боль нередко ассоциирована с микролитиазом и билиарным сладжем. Отечественные исследователи по характеру макроскопической картины при УЗИ выделяют 3 варианта билиарного сладжа [7]:

- 1) микролитиаз (взвесь мелких гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела, не дающих акустической тени),
- 2) замазкообразная желчь (эхонеоднородная желчь с наличием сгустков различной плотности, смещаемых, не дающих акустической тени),
- 3) сочетание замазкообразной желчи с микролитами, которые могут находиться как в составе сгустка желчи, так и в полости желчного пузыря.

Принято считать, что частыми причинами панкреатического расстройства являются небольшие камни и микролитиаз. В этой связи является обоснованным совместное применение спазмолитиков (к примеру, Необутин) и УДХК (Урдокса)

Основными задачами терапии больных с билиарным сладжем являются улучшение реологических свойств желчи и устранение нарушенных функций желчного пузыря и сфинктера Одди. В этой связи пациентам показаны спазмолитики и урсодезоксихолевая кислота (УДХК) как единственный препарат с доказанным действием на основные звенья билиарного литогенеза [8].

Для терапии билиарного сладжа УДХК назначается в течение 6 месяцев в стандартных дозах (8–10 мг/кг веса в день) и позволяет добиться исчезновения сладжа у 80–90% пациентов [9]. Длительность курса лечения зависит от формы билиарного сладжа: самый короткий курс – около месяца – рекомендован в случае выявления сладжа в виде эховзвеси, при других формах сроки могут пролонгироваться до 12 месяцев [10].

Следует подчеркнуть, что эффект УДХК для лечения больных с билиарным сладжем хорошо изучен. В работе Ильченко А.А. отмечена положительная динамика в терапии сладжа у 75% пациентов при применении УДХК

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА

obolenskoe pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

в суточной дозе 8–10 мг/кг в течение 3 месяцев [7]. Мехтиев С.Н. и соавт. при лечении 110 пациентов препаратами УДХК в сочетании с мебеверином в течение года зарегистрировали эффективность терапии сладжа желчного пузыря в 85% случаев [8]. Оценка эффективности и безопасности отечественного препарата УДХК Урдокса® проведена в исследовании Саблина О.А. и соавт., у 40 пациентов с наличием билиарного сладжа по итогам 1-месячного курса лечения в дозе 250–500 мг/сут (в зависимости от веса) однократно на ночь. Клиническая эффективность препарата Урдокса® при билиарном сладже составила 92,5% [10].

Механизм действия УДХК заключается в снижении насыщения желчи холестерином на 40–60% посредством ингибирования абсорбции холестерина в кишечнике и секреции холестерина в желчь. Важное значение имеет способность УДХК снижать токсическое действие желчных кислот, которое может повреждать клеточные мембраны и способствовать развитию холелитиаза. Это действие достигается при помощи ингибирования абсорбции гидрофобных желчных кислот в кишечнике, стимулирования холеретической функции и увеличения относительной доли гидрофильных желчных кислот в желчи [11].

Следует также отметить, что итальянские ученые в плацебо-контролируемом исследовании показали, что назначение УДХК улучшает сократительную функцию желчного пузыря за счет снижения продуктов оксидативного стресса и уменьшения воспалительного инфильтрата в мышечной стенке у пациентов с хроническим калькулезным холециститом [12]. В нашей работе мы применяли УДХК в дозе 10 мг/кг в день в течение 5 лет у 32 пациентов с холелитиазом (средний возраст 67,2 года) в сравнении с группой из 29 больных ЖКБ, которые не получали холелитическую терапию. К концу лечения регистрировалось отчетливое снижение частоты болевого синдрома и улучшение сократительной функции желчного пузыря у лиц, получавших УДХК, в

Препарат Урдокса® полностью эквивалентен зарубежным аналогам, а доступная цена позволяет пациенту значительно снизить стоимость курса терапии за счет того, что производится средство из итальянского сырья на территории России

сравнении с контрольной группой. Противовоспалительную эффективность УДХК в нашей работе подчеркивает тот факт, что за весь период наблюдения необходимость холецистэктомии не возникла ни у одного пациента в группе, получавшей желчные кислоты, тогда как в группе сравнения оперативное вмешательство потребовалось 20% лиц ($p = 0,02$) [13].

Одним из эффективных препаратов УДХК является Урдокса. Официальными показаниями к назначению Урдоксы являются: первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптомати-

ческое лечение); растворение холестериновых камней желчного пузыря; билиарный рефлюкс-гастрит; первичный склерозирующий холангит; алкогольная болезнь печени; неалкогольный стеатогепатит; кистозный фиброз (муковисцидоз); хронические гепатиты различного генеза; дискинезия желчевыводящих путей.

В Римских критериях IV для лечения пациентов с функциональными билиарными расстройствами рекомендуется назначение спазмолитиков и УДХК, а грамотным выбором для назначения станет препарат Урдокса, представляющий собой оптимальное сочетание цены и качества

Эффективность и безопасность препарата доказана клиническими наблюдениями при лечении пациентов с различными заболеваниями гепатобилиарной системы, в том числе с дисфункциями билиарного тракта и с ЖКБ [14, 15]. Препарат Урдокса® полностью эквивалентен зарубежным аналогам, а доступная цена позволяет пациенту значительно снизить стоимость курса терапии за счет того, что производится средство из итальянского сырья на территории России.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ БИЛИАРНОЕ РАССТРОЙСТВО СФИНКТЕРА ОДДИ (ФРСО)

К диагностическим критериям билиарного расстройства СО относят наличие билиарной боли, сопровождающейся повышением содержания печеночных ферментов в крови или дилатацией желчных протоков и отсутствием органической патологии в желчных путях (табл. 3) [6].

Таблица 3. Диагностические критерии функционального билиарного расстройства сфинктера Одди

1. Критерии, характерные для билиарной боли.
2. Повышенные ферменты печени или дилатация желчных протоков, но не оба признака.
3. Отсутствие камней или других структурных аномалий в желчных протоках.

Поддерживающие критерии

1. Нормальный уровень амилазы/липазы.
2. Аномальные результаты манометрии сфинктера Одди.
3. Гепатобилиарная скintiграфия

Важное значение имеет тщательная дифференциальная диагностика билиарного ФРСО с панкреатитом, язвенной болезнью, диспепсией и синдромом раздраженного кишечника.

Ведущим медикаментозным подходом для лечения этой патологии в настоящее время является применение УДХК и спазмолитиков, среди которых выделяют тримебутин и гиосцина метилбромид. По поводу эффективно-

сти эндоскопической сфинктеротомии до настоящего времени продолжается дискуссия.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО СФИНКТЕРА ОДДИ

К диагностическим критериям этого расстройства относят эпизоды билиарной боли с повышением амилазы при исключении органической патологии поджелудочной железы и выявлении аномальных данных манометрии сфинктера Одди (табл. 4) [6].

Таблица 4. Диагностические критерии панкреатического расстройства сфинктера Одди

Все следующее

1. Документированные рецидивы эпизодов панкреатита (типичная боль с амилазой или липазой в 3 раза или более нормальной и/или визуальная картина острого панкреатита)
2. Другие причины панкреатита исключены
3. Отрицательные данные эндоскопического ультразвукового исследования.
4. Аномальные данные сфинктерной манометрии

Принято считать, что частыми причинами этого расстройства являются небольшие камни и микролитиаз. В этой связи является обоснованным совместное применение спазмолитиков (к примеру, Небутин) и УДХК (Урдокса).

Эффективность и безопасность препарата Урдокса® доказана клиническими наблюдениями при лечении пациентов с различными заболеваниями гепатобилиарной системы, в том числе с дисфункциями билиарного тракта и с ЖКБ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение функциональных билиарных расстройств считаются одними из важных составляющих моментов профилактики холелитиаза. В Римских критериях IV для лечения этих пациентов рекомендуется назначение спазмолитиков и УДХК, а грамотным выбором для назначения станет препарат Урдокса, представляющий собой оптимальное сочетание цены и качества.



ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 20(4): 16-21.
2. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Терапевт. архив*, 2005 2: 15-18.
3. Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 508-516.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J. Hepatol.*, 2016, 65(1): 146-181.
5. Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Васютин А.В., Бронникова Е.П. Профилактика желчнокаменной болезни. *Врач*, 10: 41-43.
6. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1420-1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
7. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2012, 2: 18-21.
8. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач*, 2007, 6: 24-28.
9. Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be? *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, 2012, 3(2): 7-20.
10. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А. Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Методическое пособие, СПб., 2013, 34 с.
11. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., Basiglio C.L., Crocenzi F.A., Sánchez Pozzi E.J. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121(12): 523-544.
12. Guarino MP, Cong P, Cicala M. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*, 2007, 56(6): 815-820.
13. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительного лечения пациентов с холелитиазом Урсосаном. *Российские медицинские вестни*, 2015, 2: 47-50.
14. Симаненков В.И., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдоксы) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Методические рекомендации. СПб.: Фармпроект, 2010. 28 с.
15. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Желчнокаменная болезнь у детей: старая новая болезнь. *Terra Medica*, 2012, 4: 29-31.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ:

МЕСТО ПРОБИОТИКОВ

Антибактериальные препараты, как и многие другие лекарственные средства, имеют побочные действия, одним из которых является антибиотико-ассоциированная диарея (ААД). Наряду с легкими идиопатическими формами в практике врача встречаются и тяжелые формы ААД. Основной возбудитель тяжелых форм – это бактерия *Clostridium difficile*. Диарея, вызванная клостридией, склонна к рецидивам. Наряду с этиотропной терапией клостридиальной инфекции, эффективными препаратами для профилактики и лечения ААД являются пробиотики.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики.

M.F. OSIPENKO, MD, Prof., E.A. BIKBULATOVA, PhD in medicine, S.I. KHOLIN, PhD in medicine, associate professor
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

PREVENTION AND THERAPY OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA: PLACE OF PROBIOTICS

Antibacterial drugs as many other drugs have side effects, one of which is antibiotic-associated diarrhea (AAD). In addition to light idiopathic forms the practicing clinicians faces AAD grave forms. The major causative agent of grave forms is bacterium *Clostridium difficile*. Clostridium-induced diarrhea is inclined to recurrences. In addition to etiotropic therapy of Clostridium infection probiotics are effective drugs for prevention and therapy of AAD.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics.

Антибактериальные препараты являются основными лекарственными средствами для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы. Открытие этой группы препаратов Флемингом был несомненным прорывом в медицине и позволил существенно продлить человеческую жизнь. Однако применение антибиотиков, как и большинства лекарственных препаратов, может сопровождаться рядом нежелательных явлений. Условно их можно подразделить на аллергические и токсические побочные эффекты, формирование резистентных штаммов микроорганизмов, поражение паренхимы печени, поражение почек, периферической нервной системы, органов кроветворения и развитие антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) [1]. Антибиотики могут вызвать не только гибель патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры в естественных биотопах, в том числе и в кишечнике. Согласно современному определению, ААД – это наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение 2-х или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2-х месяцев на фоне применения антибактериальных препаратов [2]. У большинства больных ААД развивается в момент приема антибиотиков или сразу после завершения курса лечения, однако у 30% она может возникнуть в течение 2-х месяцев после отмены. Поэтому сбор лекарственного анамнеза во всех случаях неясной диареи очень важен. Способ введения антибиотиков не

имеет значения – диарея может возникнуть как при пероральном, так и при парентеральном приеме.

Однако не все лица, получающие антибактериальную терапию, подвержены развитию ААД. Выделяют следующие факторы риска: группа препарата, длительность лечения, повторные курсы приема, комбинированная антибактериальная терапия, возраст младше 5 и старше 60 лет, длительная госпитализация, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, медицинские манипуляции, энтеральное питание, беременность, химиотерапия, прием препаратов, снижающих кислотность, заболевания ЖКТ.

Диарея, ассоциированная с антибиотиками, может быть неинфекционной и инфекционной природы. В подавляющем большинстве случаев встречается неинфекционная или идиопатическая ААД. Механизмы ее возникновения различны: воздействие ряда антибиотиков на моторику пищеварительного тракта (макролиды, клавулановая кислота), аллергические и токсические эффекты, осмотический эффект в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов. Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, и не имеет осложнений. Это эпизоды водянистой диареи без крови в кале, без интоксикации и лихорадки, без лейкоцитоза в крови, которые прекращаются спонтанно даже без лечения.

ААД инфекционной природы имеет иное происхождение и регистрируется примерно в четверти случаев. Под воздействием антибиотиков патогенные и условно-патогенные микроорганизмы начинают активно питаться

и размножаться при отсутствии конкуренции за выживание при снижении количества резидентных микроорганизмов.

Инфекционная ААД имеет более тяжелое течение и более высокую частоту осложнений [3]. Любые антибиотики могут вызывать ААД, но чаще всего тяжелые формы возникают при приеме линкозамидов – клиндамицина и линкомицина – в 8–26% случаев [4], пенициллинов, в основном амоксициллина и ампициллина – 5–25% случаев, цефалоспоринов первых генераций (цефазолин, цефалексин) – 15–20% [5–7].

Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, и не имеет осложнений. Это эпизоды водянистой диареи без крови в кале, без интоксикации и лихорадки, без лейкоцитоза в крови, которые прекращаются спонтанно даже без лечения

Чаще всего этиологической причиной диареи являются *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* O157:H7, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентный, протей, энтерококки. Наиболее тяжелые формы развиваются при диарее, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [8].

C. difficile – наиболее частый возбудитель инфекционной диареи у госпитализированных пациентов в развитых странах. У 35% больных с лейкоцитозом более 15 тыс. и диареей неясного генеза выявляются токсины именно этой бактерии. В течение последних двух десятилетий частота ААД, вызываемых именно *C. difficile*, неуклонно возрастает. В Канаде в 2000 г. было зарегистрировано 3 262 случаев, а в 2003 г. уже в 2 раза больше – 7 004 (Канада, Квебек). Летальность от ААД составила в 2000 г. 12%, а в 2003 г. достигла 18%. В 1996 г. в США количество случаев клостридиальной диареи составляло 31 на 100 тыс. населения; в 2005 г. этот показатель возрос почти в 3 раза (составив 84 случая на 100 тыс. населения) [8–10].

C. difficile представляет собой анаэробную грамположительную спорообразующую палочку, резистентную к большинству антибиотиков. Патогенные штаммы *C. difficile* продуцируют два мощных белковых экзотоксина: токсин А и токсин В (некоторые штаммы продуцируют только токсин В). Токсин А повреждает энтероциты и колоноциты, что приводит к дезорганизации цитоскелета, нарушению синтеза белка, округлению клеток эпителия толстой кишки и их гибели. В собственной пластинке воспалительный ответ сводится к захвату нейтрофилов с последующим образованием псевдомембран на поверхности поврежденного эпителия. Токсин В обладает системным повреждающим воздействием на макроорганизм, особенно он тропен к нервной системе [3].

Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до фульминантного колита. Варианты заболевания: легкая субклиническая форма «mild illness», более тяжелая – сегментарный геморрагический колит и тяжелая – псевдомембранозный колит (ПМК). Основной признак ААД –

частый водянистый стул и у 30% больных – гематохезия, гиповолемия. При прогрессировании заболевания присоединяются явления эндотоксикоза, лихорадка от субфебрильных до фебрильных цифр, в крови выявляется лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$ и гипоальбуминемия. Локализация поражения – преимущественно прямая кишка и дистальные отделы ободочной кишки [11].

ПМК – это глубокое повреждение кишечной стенки, этиологическим фактором которого является только *Clostridium difficile* с формированием особого морфологического субстрата заболевания – псевдомембран из фибрина, напластовавшегося на некротизированные участки кишечного эпителия. Возможны такие осложнения, как перфорация кишки, перитонит, нарушение электролитного баланса, токсический мегаколон. Летальность составляет около 30%. Клиника ПМК характеризуется частым жидким стулом, тяжелой интоксикацией, гектической лихорадкой, болями в животе, снижением артериального давления, появлением периферических отеков. При инфекции *E. coli* O157:H7 диарея часто бывает с кровью как следствие воздействия токсина Шиги. Главное осложнение – гемолитико-уремический синдром. При выявлении *Klebsiella oxytoca* для купирования симптоматики достаточно отмены А/Б и НПВП, если они применялись в качестве сопутствующей терапии.

Самые распространенные и доступные в настоящее время методы диагностики *Clostridium difficile*:

1. Определение цитотоксичности культур клеток. Прямой фекальный тест на цитотоксин с использованием цитоклонов (например, Premier Cytoclon A+B EIA) позволяет проводить количественную оценку цитотоксичности [2].
2. Метод качественной оценки ELISA – тест на токсины А и В. Определение А-токсина клостридий с помощью латекс-агглютинации или исследование связанными ферментами (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до фульминантного колита. Варианты заболевания: легкая субклиническая форма «mild illness», более тяжелая – сегментарный геморрагический колит и тяжелая – псевдомембранозный колит

Инфекция *C. difficile* имеет узкий спектр антибиотикочувствительности и склонна к рецидивам. Терапия первого эпизода – это метронидазол или пероральный ванкомицин, однако у 15–30% пациентов развиваются повторные эпизоды. Риск развития второго и последующих эпизодов заболевания достигает 33–60% [12–14]. Препаратом резерва является фидаксомицин 200 мг 2 р/сут, курс 10 дней, при этом рецидивы ААД наблюдаются реже.

Эффективность пробиотиков в качестве средства для предупреждения и лечения ААД, согласно критериям доказательной медицины, имеет уровень доказательно-

сти А, что подтверждено данными более 20 метаанализов [15]. Распространено мнение, что терапию пробиотиками при ААД следует начинать как можно раньше, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза, и продолжать до 3 месяцев [16].

Наиболее убедительные для лечения ААД данные получены в отношении следующих микроорганизмов: *Saccharomyces boulardii*, особенно в сочетании с *Enterococcus faecium* или *Enterococcus faecium* SF68, *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium longum* (109 КОЕ/сут. Все эти пробиотики при сравнительной оценке оказались эффективнее плацебо в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи. Клинические исследования демонстрируют хороший совокупный результат, прежде всего, для пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp. и *Saccharomyces* spp [17].

В Новосибирске в 2013–2014 гг. с целью выявления клостридиальной инфекции было обследовано 95 человек с хронической диареей неустановленной этиологии. Из них мужчин – 61 человек (65%), женщин – 34 человека (35%). Большинство из них были в возрастном интервале 40–60 лет – 50 человек (53%). Антибиотики получали в стационаре 11 человек (16%), 56 – амбулаторно (84%). Инфицирование *C. difficile* было выявлено у 5 человек (4,2%). У 2 из них клостридиальная инфекция была обнаружена на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Две другие пациентки работали в медицинских учреждениях и входили, таким образом, в группу риска, так как инфекция *C. difficile* в подавляющем количестве случаев бывает нозокомиальной. Пятая пациентка, женщина М. 53 лет, за последний год неоднократно получала курсы антибактериальной терапии, в том числе и при стационарном лечении, по поводу заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов. Поступила в терапевти-

ческое отделение с лихорадкой неясного генеза, на фоне назначенного лечения у пациентки начался очередной эпизод тяжелой диареи, при обследовании выявлена клостридиальная инфекция [18].

Наиболее эффективные мероприятиями борьбы с ААД – это превентивные меры:

- Избегать антибактериальной терапии без строгих показаний.
- Избегать комбинаций антибиотиков, имеющих больший риск развития ААД и мембранозного колита.
- Избегать назначения антибиотиков широкого спектра действия. Осторожное назначение антибиотиков с профилактической целью, в том числе после хирургических вмешательств.
- Госпитализация в пожилом возрасте по строгим показаниям.
- Назначение кислотосупрессивной терапии по показаниям.
- Соблюдение правил гигиены, в том числе мытье рук. Контаминация рук после контакта с больным *C. difficile* отмечается до 70% случаев. Наиболее эффективна обработка рук хлоргексидином. Споры *C. difficile* живут в сухом виде месяцами и устойчивы к обычным методам дезинфекции.

Таким образом, врачи, работающие в практическом здравоохранении, должны иметь повышенную настороженность в отношении клостридиальной инфекции в случаях хронической диареи у пациентов, особенно получавших антибактериальную терапию. По нашим данным, эта инфекция встречается не только у пожилых лиц или у лиц, получавших курсы антибиотиков в стационаре, но и у молодых, в том числе получавших лечение амбулаторно [19]. Препаратами для безопасной профилактики и лечения ААД являются пробиотики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ouwehand AC, Forssten S, Hibberd AA, Lyra A, Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Ann Med*, 2016, 48(4): 246–55.
2. Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотик-ассоциированная диарея в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. *РМЖ, гастроэнтерология*, 2012, 5: 3–6.
3. Brito GA, Carneiro-Filho B, Oria RB, Destura RV, Lima AA, Guerrant RL. Clostridium difficile toxin A induces intestinal epithelial cell apoptosis and damage: role of Gln and Ala-Gln in toxin A effects. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(7): 1271–1278.
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. *Consilium medicum*, 2002, 2: 24–26.
5. Bartlett JG and Gerding DN. Clinical Recognition and Diagnosis of Clostridium difficile Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46: S12–8.
6. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея – подходы к диагностике и лечению. *Фарматека*, 2007, 13: 89–93.
7. Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18–64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract*, 2016 Aug, 31(4): 502–13.
8. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile – associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(9): 549–557.
9. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvla E, Falagas ME. Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 2016 Jul, 48(1): 1–10.
10. Bricker E, et al Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 25: 13–18.
11. Wiedel N, Gilbert J, Baloun B, Nelson C. Clostridium difficile Associated Diarrhea. *S D Med*, 2016 Mar, 69(3): 124–7.
12. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*, 2016 Mar 21, 22(11): 3078–104.
13. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *NEJM*, 2006, 354: 2200.
14. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*, 2007, 45: 302–7.
15. Cohen S, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31: 431–455.
16. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. *Лечащий врач*, 2010, 10: 83–84.
17. Cremonini F et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 8.
18. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. пробиотики в лечении диарейного синдрома. *Фарматека*, 2008, 13: 36–41.
19. Осипенко М.Ф. Применение пробиотиков в лечении патологии внутренних органов. *Фарматека*, 2005, 14: 16.

СИМПОЗИУМ «ГЕМОРОИДАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ: МИРОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ»

В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

В рамках Национального хирургического конгресса, проходившего 4–7 апреля 2017 г. в Москве совместно с XX съездом Российского общества эндоскопических хирургов, работала секция, посвященная хирургическим и консервативным методам лечения заболеваний кишечника. Симпозиум «Геморроидальная болезнь: мировые тенденции и практические рекомендации», организованный при поддержке компании Bayer, проходил под председательством президента Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России», главного внештатного специалиста-колопроктолога Минздрава России и Департамента здравоохранения г. Москвы профессора Юрия Анатольевича Шелыгина. В президиуме заседали профессора Леонид Алексеевич Благодарный, Сергей Васильевич Васильев и руководитель международной школы практических хирургов доктор Бадма Николаевич Башанкаев.

Открывая симпозиум, председатель обратил внимание на тот факт, что большинство пациентов, испытывающих проблемы с кишечником, попадают к хирургам общей практики, поэтому хирургам крайне важно разбираться в вопросах колопроктологии. Лечение геморроидальной болезни всегда требует индивидуального подхода к пациенту. Конечно, существуют медицинские показания, требующие экстренного хирургического вмешательства, но каждый хирург должен оценить все риски и возможности, уделяя больше внимания назначению консервативной терапии.

Первым выступлением на симпозиуме был доклад профессора Л.А. Благодарного (ФГБУ ГНЦ колопроктологии, Москва) о роли консервативной терапии в лечении геморроя. Профессор поделился результатами собственных исследований по лечению пациентов с применением препарата Релиф. При лечении острого и хронического геморроя эффективность препарата проявлялась в 80–90% случаев, а при лечении пациентов с легкой степенью тромбоза геморроидальных узлов – в 71% случаев. Вторая часть доклада была посвящена результатам лечения острого кровоточащего геморроя, осложненного анемией. Профессор отметил, что при лечении кровоточащего геморроя, осложненного острой формой анемии, самым важным является остановка кровотечения любыми способами, вплоть до прошивания ножки геморроидального узла. Тактика лечения выбирается в зависимо-

сти от степени выраженности геморроидального кровотечения. Как и при остром тромбозе, в начальной стадии кровоточащего геморроя была показана высокая эффективность консервативного лечения, составив 83%. Однако при средней и тяжелой стадии заболевания консервативная терапия была эффективна лишь в 39% случаев. Это объясняет выбор двухэтапного метода лечения: проведение склерозирования с целью остановки кровотечения и восстановления гемоглобина до субнормальных единиц – 100–110 г/л, второй этап – хирургическое лечение. Профессор Благодарный Л.А. напомнил и о недостатках хирургического лечения – выраженном постоперационном болевом синдроме, нередко приводящем к дизурическим явлениям. Применение препаратов группы Релиф способствовало купированию болевого синдрома уже к 5–7-му дню после хирургического лечения. В заключение профессор отметил, что консервативное местное постоперационное лечение может осуществляться врачами общей практики, гарантируя хорошие результаты при острой или начальной стадии хронического геморроя, а также улучшая результаты малоинвазивного и хирургического лечения.

Доктор М.В. Абрицова (ФГБУ ГНЦ колопроктологии, Москва) посвятила свое сообщение проблеме выбора метода хирургического лечения – дезартеризации геморроидальных узлов или геморроидэктомии. Докладчик перечислил возможные хирургические методы лечения, включая инвазивные – открытую или закрытую геморроидэктомию с использованием гармонического скальпеля или аппарата Лигашу и малоинвазивные методы лечения – склерозирование геморроидальных узлов, лигирование латексными кольцами, степлерную геморроидэктомию, дезартеризацию внутренних узлов с мукопексией и без нее. Доктор обратил внимание, что ни один из перечисленных методов нельзя считать «золотым стандартом» лечения геморроидальной болезни, т. к. каждый имеет свои преимущества и недостатки. Следуя международным рекомендациям, наиболее часто используемым методом лечения геморроя 3–4-й стадии является геморроидэктомия в связи с высокой эффективностью и минимальным процентом рецидива в отдаленном периоде. При этом геморроидэктомия иногда сопровождается выраженным рубцовым процессом, длительным болевым синдромом и рядом осложнений. А вот



малоинвазивные методы лечения воздействуют в основном на один фактор патогенеза заболевания: сосудистый или механический. Доктор Абрицова отметила, что многие специалисты предлагают рассматривать метод дезартеризации с мукопексией как надежную альтернативу традиционной геморроидэктомии. Докладчик привел результаты контролируемого рандомизированного исследования, цель которого заключалась в улучшении результатов лечения пациентов с 3–4-й стадией геморроя. Количество пациентов составляло 320 человек: первая группа – пациенты после проведения дезартеризации с мукопексией, вторая – после геморроидэктомии. В результате сравнения были получены достоверно значимые различия в пользу метода дезартеризации с мукопексией по уровню болевого синдрома в послеоперационном периоде, 2 и 5 баллов соответственно. В группе после проведения геморроидэктомии наблюдались такие осложнения, как ложные болезненные позывы к дефекации, недостаточность анального сфинктера, рубцовая деформация анального канала, рецидивы кровотечения в сроке от 70 до 355 дней, т. е. в течение всего года наблюдений. В заключение доклада Абрицова М.В. сделала вывод о том, что метод дезартеризации с мукопексией достаточно эффективен в ликвидации внутренних геморроидальных узлов и не сопровождается травматизацией структур анального канала. Также она подчеркнула, что использование малоинвазивных методик снижает риск возникновения послеоперационных осложнений, особенно таких серьезных, как недостаточность анального сфинктера и рубцовая деформация анального канала, тем самым оказывая положительное влияние на качество жизни пациентов.

Следующим был доклад «Тромбозы геморроидального узла и тенденции в диагностике и лечении данной патологии» профессора Д.А. Хубезова (главного колопроктолога МЗ Рязанской области). Профессор обратил внимание на клинические рекомендации по лечению осложненного тромбоза геморроидального узла, отметив, что тактика лечения одинакова как в европейских, так и в российских рекомендациях и зависит исключительно от времени, прошедшего с начала тромбоза. Профессор напомнил о случаях, когда временной фактор указывает на хирургическое лечение, а клиническая картина требует консервативной терапии. Докладчик привел результа-

ты исследования, демонстрирующие сопоставимую эффективность экстренной и плановой геморроидэктомии, упомянув при этом и о часто встречающихся неблагоприятных результатах хирургического лечения. В этой связи он акцентировал внимание на эффективности консервативных методов лечения тромбоза геморроидального узла и разнообразии фармакологических препаратов: топических кортикостероидов, флеботоников, анальгетиков, локальных анестетиков и других средств. Профессор привел результаты рандомизированных исследований по препарату Релиф Про в форме крема и суппозитория, продемонстрировавшие эффективность препарата в 80% случаев в сравнении с аналогами. При использовании комбинации крема и суппозитория были отмечены хорошие и очень хорошие результаты лечения геморроидальной болезни в 90% случаев: полное купирование болевых симптомов, жжения и других проявлений заболевания к концу лечения. Профессор завершил свой доклад, подчеркнув преимущества консервативного лечения тромбированного геморроя в сравнении с хирургическими методами, а в качестве препарата выбора обосновал применение Релифа Про.

Проблему боли и качества жизни в периоперационном периоде поднял в своем докладе доктор А.В. Седнев (Санкт-Петербургский научно-практический центр колопроктологии), напомнив, что в современной колопроктологии существует множество способов лечения геморроидальной болезни, однако до сих пор научное сообщество находится в поисках оптимального метода обезболивания. Доктор Седнев А.В. подчеркнул, что купирование болевого синдрома очень важно, особенно в практике проктолога, т. к. практически все манипуляции и послеоперационный период сопровождаются болью, оказывая влияние на реабилитацию и повышая риск осложнений. Касаясь вопроса обезболивания при проведении амбулаторных малоинвазивных методов лечения, он отметил эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в таблетированных или инъекционных формах. Доктор подробно рассказал об оптимальных способах проведения малоинвазивных и хирургических методов лечения, которые позволяют предупредить осложнения и снизить болевой синдром. Так, он обратил внимание на технику хирургических мероприятий по лечению геморроидальных узлов, под-

робно рассказав о двухэтапном проведении операции проксимального шовного лигирования: первый этап – это лигирование всех выявленных ветвей геморроидальных артерий, а второй этап – мукопексия. Седнев А.В. указал на то, что наложение якорного и мукопексического шва важно выполнить разными нитями, т. к. они не должны располагаться в одной плоскости. Докладчик подчеркнул, что завершение мукопексического шва на расстоянии более 5 мм от зубчатой линии позволяет снизить послеоперационный болевой синдром. Кроме того, доктор Седнев А.В. поделился опытом проведения открытой геморроидэктомии без восстановления слизистой анального канала, т. к. результаты многочисленных исследований и его личный опыт показали, что ушивание слизистой приводит к существенному увеличению отека анальной области и значимому усилению болевого синдрома. Он отметил тенденцию к снижению болевого синдрома и сокращению сроков реабилитации при использовании ультразвукового скальпеля во время операции. Доктор обратил внимание на отказ от тампонирования анального канала в послеоперационном периоде, что существенно уменьшает болевой синдром. Также докладчик указал на важность широкого применения препаратов для местного обезболивания, особенно хорошо известных на протяжении многих лет, – препаратов группы Релиф. Он отметил, что применение нового препарата Релиф Про, содержащего локальный анестетик и мощный кортикостероид, позволяет добиться стойкого местного обезболивания, а также эффективного снятия отека перианальной области и послеоперационного воспаления. Завершая доклад, доктор Седнев А.В. предложил стратегию ведения больного после геморроидэктомии, включающую обезболивание наркотическими анальгетиками в первые сутки, а в последующие 6–7 суток – использование инъекционных НПВП в сочетании с применением мазевых аппликаций с анестетиком или комбинированных мазей.

В рамках симпозиума была организована прямая видеотрансляция мастер-классов двух бригад хирургов, производивших малоинвазивные хирургические вмешательства по лечению геморроидальной болезни. Одна видеотрансляция была организована из операционной, где д.м.н. Александр Юрьевич Титов осуществлял дезартеризацию внутренних геморроидальных узлов с мукопексией, вторая демонстрировала аппаратную геморроидэктомию с применением УЗ-скальпеля «Harmonic», оперировал к.м.н. Иван Васильевич Костарев. Во время видеотрансляций оперирующие хирурги отвечали на вопросы зала и комментировали свои действия по ходу операции, что создавало у участников симпозиума ощущение присутствия в операционной и дало им ценный практический опыт.

Заключительным выступлением на симпозиуме был доклад доктора Б.Н. Башанкаева (Колопроктологическая клиника Европейского медицинского центра, Москва) об эффективности малоинвазивных методов лечения геморроя в амбулаторных условиях. В начале своего выступления доктор привел российские и международные статистические данные по распространенности геморроя, при

этом акцентировал внимание на том, что сегодня врачи смежных специальностей нередко пытаются быть колопроктологами и лечить геморроидальную болезнь.

Применение нового препарата Релиф Про, содержащего локальный анестетик и мощный кортикостероид, позволяет добиться стойкого местного обезболивания, а также эффективного снятия отека перианальной области и послеоперационного воспаления

На взгляд докладчика, такой подход является неверным – специализация врача очень важна, поэтому лечение геморроя не нужно доверять дерматологам или другим специалистам, как сегодня это происходит в некоторых странах. Доктор Башанкаев Б.Н. подчеркнул важность выбора тактики лечения геморроидальной болезни, сделав акцент на преимуществах малоинвазивных или консервативных методов лечения. Также он уделил внимание подходу к хирургическим методам лечения, обсудив метод открытой геморроидэктомии и рекомендовав врачам больше общаться с пациентом, объясняя все преимущества и нежелательные явления метода. Он напомнил о проблеме послеоперационного обезболивания, сравнив возможности США и Европы, где используют комбинированные препараты, с отечественной практикой. В России, по словам докладчика, в связи со сложностями в выписке рецептов в лучшем случае применяют трамадол или НПВП, которые не всегда оказывают должный эффект. Говоря о малоинвазивных методах лечения геморроя, доктор Башанкаев Б.Н. отметил эффективность метода латексного лигирования и выделил его как оптимальный амбулаторный метод лечения. При этом докладчик напомнил о некоторых противопоказаниях к проведению лигирования, таких как наличие ВИЧ-инфекции или болезни Крона. Также он упомянул о методе инфракрасной коагуляции, который применяется исключительно на начальных стадиях геморроя. Особое внимание Башанкаев Б.Н. уделил методу склерозирования, считая спорным утверждение о том, что склерозирование является амбулаторным методом лечения. В ходе дискуссии по этому вопросу дал комментарий председатель симпозиума профессор Ю.А. Шелыгин: «Должен сказать, что это сложный вопрос, считать ли склерозирование амбулаторным методом. Во многих частных клиниках эта операция все-таки проводится в условиях стационара одного дня. Более того, сегодня в Москве вводится экспериментальный проект по выполнению данных методов лечения и более обширных операций, например по поводу простых свищей, анальных трещин, в режиме стационара одного дня. Однако мы все-таки рекомендовали бы оставлять пациентов на 2–3 дня в стационаре после такого рода вмешательств».

Завершая свой доклад, доктор Башанкаев Б.Н. коснулся темы консервативных методов лечения, поддерживая общее мнение экспертов, что начинать лечение необходимо с консервативной терапии, используя проверенные препараты, доказавшие свою эффективность.

По окончании симпозиума мы обратились к его участникам. Актуальность проблемы геморроя в современном обществе и взгляд специалистов на подходы к лечению данной патологии обозначил в своем интервью Бадма Николаевич Башанкаев.

– Уважаемый Бадма Николаевич, в рамках конференции поднималась проблема распространенности геморроидальной болезни в современном мире. Что Вы можете об этом сказать?

– Да, действительно, геморрой и анальная трещина – наиболее распространенные проблемы, с которыми пациенты обращаются к колопроктологам в амбулаторной практике. Что касается геморроя, то, по американским статистическим данным, им страдает 4–5% всего населения мира. Однако относительно новые австрийские данные, которые были получены во время скрининговой колоноскопии 50-летних мужчин и женщин без жалоб, продемонстрировали страшную статистику: 39% пациентов имели клиническую, но не симптоматическую картину геморроя. По данным российской статистики, которые всегда отличаются от международных, около 80% населения страдают геморроидальной болезнью.

– Среди пациентов очень распространено мнение о том, что если обращаешься к хирургу, то обязательно будет назначено оперативное лечение. А какой тактики лечения геморроя придерживаются современные колопроктологи?

– Про оптимальные алгоритмы лечения много было сказано в докладах коллег: мы всегда стараемся придерживаться минимально инвазивных или вообще консервативных методов лечения. Хочу напомнить одну важную аксиому, которую не стоит никогда забывать: не важно, насколько сильно выраженные и какого размера геморроидальные узлы мы наблюдаем при обследовании, если у пациента нет жалоб, его не стоит оперировать. И с нами в этом солидарны не только хирурги, но и терапевты и гастроэнтерологи. Необходимо обсуждать с пациентом различные варианты лечения и операций. Такая операция, как стандартная геморроидэктомия, очень болезненна. Несмотря на то что сегодня применяются новые современные способы, которые очень импонируют нам, хирургам, все-таки, прежде чем предлагать операцию, мы стараемся максимально использовать консервативную терапию. Во-первых, необходимо нормализовать стул, и, возможно, пациент перестанет жаловаться. Кроме того, говорить о хирургических и малоинвазивных амбулаторных методах лечения невозможно без устранения подноготной проблемы, которой чаще всего является запор. Иначе, если взять неподготовленного пациента на операцию, после первой дефекации проблема вернется.

– Каковы принципы и виды консервативной терапии?

– В нашей практике консервативная терапия достаточно стандартная – это коррекция диеты, подразумевающая потребление адекватного количества жидкости и включение пищевых волокон в рацион; назначение флеботонических препаратов, а также применение свечей и мазей. К

назначению свечей необходимо подходить рационально, и обязательно надо объяснять, как правильно их использовать. Это немаловажно, иначе эффекта не будет. Исследования доказывают, что консервативная терапия очень важна, иногда она даже заменяет хирургическое лечение, поэтому лечение всегда начинаем именно с нее, используя свечи, мази. Например, компания Байер уделяет большое внимание изучению данной патологии и производит препараты для лечения геморроя в виде свечей и мазей линейки Релиф. Хочу сказать, что свечи Релиф Адванс и Релиф Про хорошо себя зарекомендовали. Релиф Про – это уникальное сочетание анестетика лидокаина и глюкокортикостероида флуокортолона, он может использоваться как на дооперационном, так и на постоперационном этапе. Препарат оказывает обезболивающее, противоотечное и противовоспалительное действие, что и требуется для облегчения состояния пациента с геморроем.

Продолжая тему консервативного лечения геморроя, мы обратились к профессору Леониду Алексеевичу Благодарному.

– Уважаемый Леонид Алексеевич, какие Вы могли бы дать рекомендации по консервативному лечению пациентов с геморроем?

– Для достижения хороших результатов консервативного, малоинвазивного и хирургического лечения геморроя необходимо сочетанное лечение с применением линиментов, ректальных свечей и флеботонических препаратов. Одним из распространенных и эффективных препаратов для местного применения является Релиф. Это целая группа препаратов, в которую входят Релиф, содержащий фенилэфрин, обладающий гемостатическим свойством, хорошо останавливающий кровотечение при кровоточащем геморрое; Релиф Адванс, который обладает обезболивающим действием за счет бензокаина; Релиф Ультра, который содержит гидрокортизон, обладающий противовоспалительным эффектом.

Релиф Про – это уникальное сочетание анестетика лидокаина и глюкокортикостероида флуокортолона, он может использоваться как на дооперационном, так и на постоперационном этапе

– Леонид Алексеевич, а что можно сказать про доказательную базу использования свечей и мазей в амбулаторной и хирургической колопроктологии?

– В представленном сегодня докладе я как раз уделил особое внимание доказательствам, продемонстрировав результаты нашего наблюдения: применение препарата Релиф Адванс у пациентов с острым геморроем показало хороший обезболивающий эффект в 80–90% случаев. Наши коллеги из Белоруссии установили, что применение Релифа Адванс после геморроидэктомии способствует выраженному снижению болевых ощущений к 5–7-му дню после операции. Однако сегодня для улучшения результатов лечения применяется новый препарат Релиф Про, содержащий лидокаин и флуокортолон. Препарат оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие и показан при

остром тромбозе геморроидальных узлов. Надо отметить, что в Европе (в Германии, Дании, Швейцарии и др.) проведено более 20 исследований по оценке эффективности препарата, которые показали положительные результаты. В 80% случаев этот препарат помогает пациентам как с острым, так и с хроническим геморроем, а также в постоперационном периоде. Релиф рекомендуется применять в сочетании с флеботоническими препаратами для достижения стойкого положительного эффекта. И конечно, мы должны понимать, что хорошего эффекта от консервативного лечения тромбоза геморроидальных узлов мы можем ожидать только при легкой степени данной патологии – с усугублением заболевания снижается результативность и увеличивается длительность терапии. Но срочное хирургическое лечение выполняется только после консервативного противовоспалительного комбинированного лечения.

– Какова роль консервативных методов при лечении хронического геморроя?

– При хроническом геморрое наибольшее значение сейчас приобретают малоинвазивные способы лечения. Однако консервативная терапия, которая проводится перед склерозирующим лечением и дезартеризацией, в виде применения местных препаратов, а именно Релифа Ультра, позволяет достоверно улучшить результаты. А применение препарата в послеоперационном периоде, в течение 14 дней, позволяет визуально наблюдать уменьшение размеров геморроидальных узлов; при аноскопии мы видим, что

узлы фиксированы в анальном канале и практически не выделяются. При выполнении дезартеризации, которая вызывает уменьшение притока артериальной крови к геморроидальному узлу, применение Релифа Ультра также позволяет достоверно улучшить результаты лечения – на 85% по сравнению с результатами дезартеризации в сочетании с применением мази левомеколь. При цитологическом исследовании хорошо видно, что применение препаратов Релиф способствует активной репарации в послеоперационной ране. При проведении колоноскопии через 30 дней после лечения определяется уменьшение геморроидальных узлов в размерах и фиксация их в анальном канале.

По итогам симпозиума участники пришли к следующему заключению: хирургические методы лечения геморроидальной болезни нередко приводят к различным осложнениям и болезненным ощущениям у пациентов, сохраняющимся достаточно долгое время, что существенно снижает качество жизни. Поэтому современная колопроктология при определении тактики лечения чаще останавливает свой выбор на применении малоинвазивных оперативных вмешательств, а также уделяет особое внимание консервативной терапии, часто комбинируя малоинвазивные и консервативные методы и в результате добиваясь хороших результатов лечения.



Материал подготовила Юлия Чередниченко

Избавление от препятствий на пути в туалет

Релиф
УЛЬТРА

Релиф

РЕЛИФ ПРО
НОВИНКА!

12 суппозиториев для лечения геморроя

«Релиф» (суппозитории и мазь) – эффективное средство для лечения геморроя, проктита, анальной трещины, воспалительных заболеваний прямой кишки.

«Релиф» (суппозитории и мазь) – эффективное средство для лечения геморроя, проктита, анальной трещины, воспалительных заболеваний прямой кишки.

«Релиф» (суппозитории и мазь) – эффективное средство для лечения геморроя, проктита, анальной трещины, воспалительных заболеваний прямой кишки.

Релиф. Мягкое¹ лечение геморроя¹.

Релиф – это препарат, который помогает справиться с геморроем. Он действует мягко, не вызывая боли и дискомфорта. Релиф Ультра – это препарат, который помогает справиться с острым геморроем. Релиф – это препарат, который помогает справиться с хроническим геморроем. Релиф Про – это препарат, который помогает справиться с геморроем, проктитом, анальной трещиной, воспалительными заболеваниями прямой кишки.

1. По данным исследования, проведенного в 2015 году, Релиф Ультра показал лучшие результаты в лечении острого геморроя по сравнению с другими препаратами. 2. По данным исследования, проведенного в 2015 году, Релиф показал лучшие результаты в лечении хронического геморроя по сравнению с другими препаратами. 3. По данным исследования, проведенного в 2015 году, Релиф Про показал лучшие результаты в лечении геморроя, проктита, анальной трещины, воспалительных заболеваний прямой кишки по сравнению с другими препаратами.

BAYER

Н.М. ХОМЕРИКИ¹, к.м.н., И.А. МОРОЗОВ², д.м.н., профессор

¹ Больница Пущинского научного центра РАН

² Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОПРОТЕКЦИИ В ЖЕЛУДКЕ

И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА

В статье изложено историческое развитие представлений о защитном слизистом барьере в желудке, дано современное представление о цитопротекции в желудке и описаны возможности фармакологических цитопротективных препаратов. Приведены цитопротективные свойства препаратов на основе солей висмута.

Ключевые слова: желудок, слизь, цитопротекция, трикалия дицитрат висмута.

N.M. KHOMERIKI¹, PhD in medicine, I.A. MOROZOV², MD, Prof.

¹ Clinic of Puschinsky Scientific Center of RAS, Puschino

² Chumakov Polyomyelitis and Viral Infections Institute

PECULIARITIES OF CYTOPROTECTION IN THE STOMACH AND SOME ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL ACTION OF BISMUTH DRUGS

The article provides historic development of ideas about the protective mucous barrier in the stomach, a modern vision of the cytoprotection in the stomach is provided, and possibilities of pharmacologic cytoprotective drugs are described. Cytoprotective properties of the bismuth salt based drugs are stated.

Keywords: stomach, slime, cytoprotection, tripotassium dicitrate bismuth.

Участие слизистой оболочки желудка в пищеварительном процессе связано с ее способностью к синтезу и секреции протеолитических ферментов, оптимально работающих в кислой среде. Необходимые для этого значения pH в просвете желудка достигаются за счет активного функционирования париетальных клеток в главных железах желудка, продуцирующих соляную кислоту [1].

Впервые наличие в желудке кислоты предположил Парацельс в начале XVI века, считая при этом, что кислота появляется при питье кислой воды. В 1824 г. английский врач и биохимик Уильям Праут определил, что кислотой, входящей в состав желудочного сока, является соляная кислота. Он же ввел понятия «свободная», «связанная соляная кислота» и «общая кислотность желудочного сока». В 1852 г. российский физиолог Фридрих Биддер и химик Карл Шмидт опубликовали книгу «Пищеварительные соки и обмен веществ», которая положила начало титрационному методу определения кислотности желудочного сока и окончательно развеяла сомнения в отношении того, что желудком в норме секретруется именно соляная кислота [2].

Кислая среда и протеолитические ферменты желудочного сока являются крайне агрессивными факторами, способными вызвать повреждение тканевых структур слизистой оболочки желудка. К этому добавляются такие факторы, как рефлюкс дуоденального содержимого, содержащего желчные кислоты и панкреатический сок. Алкоголь, курение, лекарства, в первую очередь аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, также агрессивно действуют на слизистую оболочку и способны вызвать ее повреждение. Поэтому нормаль-

ное функционирование слизистой оболочки было бы невозможно без существования защитных механизмов, предохраняющих ее от повреждения. Комплекс этих механизмов получил название «**цитопротекция**».

Первые представления о структурных и функциональных механизмах цитопротекции появились еще во времена И.П. Павлова, когда предполагалось наличие механизмов секреции щелочи в желудке, помимо кислоты и пепсина.

Предположение о защитной функции слизи высказал Б.П. Бабкин (1927), который писал: «Физиологическая роль слизи сводится, по-видимому, к следующему: 1) защите слизистой оболочки желудка от механических и химических раздражителей и 2) нейтрализации кислоты желудочного сока».

В то время еще не было известно о присутствии в слое слизи бикарбонатов. Внимание привлекал лишь слизистый барьер [3].

Дальнейшее развитие научных представлений о системе защитного слизистого барьера желудка претерпело эволюционное развитие. Была доказана секреция бикарбонатов интактной слизистой оболочкой желудка, а затем и двенадцатиперстной кишки. Бикарбонаты секретируются поверхностными и промежуточными эпителиальными клетками, выделяются в полость, попадают в надэпителиальный слизистый слой, создают градиент pH: на поверхности, обращенной в просвет желудка, среда кислая, а у эпителиоцитов – нейтральная или слабощелочная.

Благодаря этому градиенту pH замедляется скорость обратной диффузии H⁺ к поверхности клеток эпителия и успевает происходить их нейтрализация ионами HCO₃⁻ с образованием воды и углекислого газа. Секреция

бикарбонатов, являясь метаболически зависимым процессом, стимулируется холинергическими агонистами, простагландинами, понижением pH в полости и ингибируется агентами, способствующими язвообразованию. Контролируется со стороны центральной нервной системы специфическими пептидами головного мозга.

Однако J.R. Crampston (1988) [4] высказал мнение, что секреция бикарбонатов в желудке составляет 5–10% от уровня секреции кислоты и сама по себе не обеспечивает нейтрализацию кислоты. Лишь сочетание секреции гликопротеинового геля и бикарбонатов образует эффективную защитную нейтрализующую среду; этого мнения придерживаются и другие авторы, являющиеся признанными авторитетами в области изучения слизи [5].

Именно благодаря их работам сформировано современное, классическое представление о слизистом барьере, состоящем из водонерастворимого геля, который прилипает к слизистой оболочке и полостной слизи (табл. 1) [6, 7].

Механизмы, обеспечивающие защиту слизистой оболочки желудка, имеют многочисленные внутренние связи, которые координируются посредством множества мессенджеров. Слизь и бикарбонаты составляют первый, так называемый **предэпителиальный, уровень защиты слизистой оболочки**. Собственно, этот фактор и выполняет функцию защиты, а все остальные обеспечивают его существование. Поэтому нам представляется важным более подробно остановиться на его структурно-функциональных особенностях и взаимодействии с остальными цитопротекторными компонентами.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ СЛИЗИ

Слизистая оболочка желудка покрыта непрерывным слоем слизи. Она в значительной мере определяет строение и свойства данного надэпителиального слоя, поэтому ее называют еще надэпителиальным слизистым слоем (НэСС) [8]. Этот слизистый слой состоит из двух компонентов: а) *слой прикрепленной, а точнее прилипшей, слизи (adherent mucus gel)* – гель, основными компонентами которого являются:

- вода – около 95% массы;
- муцины – 3%;
- свободные белки, нуклеиновые кислоты и липиды (фосфолипиды) – 0,5–2%;
- соли и другие компоненты – 1%;

б) *полостная слизь, которая может быть отмыта от поверхности слизистой и содержит слизистый гель на разных стадиях деградации.*

Слизь – это вязкий, упругий секрет, который не растворяется ни в воде, ни в физиологическом растворе. Толщина слизи варьирует в зависимости от органа, состояния организма. Так, в желудке человека толщина слизи составляет 180 мкм.

Главный структурный и функциональный компонент слизи – муцины (от лат. *mucus* – слизь), или мукопротеины, – особый класс высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды.

За синтез муцинов у человека отвечает около 19 генов. В нормальной СОЖ экспрессируются следующие муцины: MUC1, MUC5AC и MUC6. Генам муцинов присущ высокий полиморфизм. Долгое время роли слизи в организме не придавалось значения. В настоящее время ведутся интенсивные работы по изучению экспрессии муциновых генов. Установлено, что течение многих болезней проявляется изменениями свойств слизи. Так, при развитии рака желудка (РЖ) состав муцинов меняется качественно и количественно. Показана взаимосвязь экспрессии кишечного муцина MUC2 с муцинозным типом рака и плохой выживаемостью. Экспрессия MUC13 характерна для рака кишечного типа и не выявляется в нормальной слизи.

При характеристике слоя слизи подчеркиваются его водоотталкивающие свойства, что также способствует защитной функции. B.A. Hills, L.M. Lichtenberger (1985) [9] показали, что гидрофобность, т. е. водонепроницаемость слизистого слоя, обеспечивают присутствующие в нем фосфолипиды, которые адсорбируются на поверхности в виде монослоя сурфактанта (фосфолипида дипальмитоиллецитина). При удалении фосфолипида гидрофобность поверхности НэСС снижалась и слизистая оболочка становилась уязвимой для различных повреждающих агентов.

НэСС выполняет многие важные функции: защитную (механическую и химическую), барьерную, пищеварительную, транспортную. Защитная функция НэСС проявляется в механической защите эпителия от повреждающего действия пищи и определяется эластичными и смазывающими свойствами слизи.

При рассмотрении барьерной функции НэСС подразумевается его способность действовать в качестве молеку-

Таблица 1. Уровни защиты слизистой оболочки желудка

I. Предэпителиальный уровень:

Слизистый гель и слой бикарбонатов –

ГЛАВНЫЙ ФАКТОР

II. Эпителиальный уровень:

Поверхностные эпителиальные клетки, соединенные плотными контактами, непрерывно обновляющиеся благодаря процессам пролиферации и апоптоза

III. Постэпителиальный уровень:

Базальная мембрана, тканевые значения pH, кровеносные сосуды и адекватное кровоснабжение

ОБЕСПЕЧИВАЮТ СУЩЕСТВОВАНИЕ И ДЕЙСТВИЕ ПРЕДЭПИТЕЛИАЛЬНОГО УРОВНЯ

лярного сита. Она является селективным барьером, через который не проходят внутрь молекулы размером более 1 кДа, но из организма в люмен через слизь поступают IgA, альбумин и другие белки значительно большего размера. Возможным механизмом такой селекции может быть наличие проникающих через слизь молекул групп, которые предпочтительно взаимодействуют с муцинами, что эквивалентно их растворению в слизи. Наличие у IgA углеводных цепочек, сходных с цепочками муцинов, свидетельствует в пользу такого механизма. Возможно, что такой механизм используют некоторые патогены. Напротив, IgA может блокировать проникновение патогенов и их ферментов, взаимодействуя с ними. Для обеспечения селективных функций слоя слизи нужна уже более сложная структура, чем для чисто механической защиты, и сложное строение муцинов.

Не следует забывать, что, несмотря на отсутствие в желудке ферментов конечных стадий гидролиза белков (дипептидаз), около 20% аминокислот образуются в результате гидролитических процессов уже в желудке. Поэтому слой слизи должен быть включен в число основных этапов пищеварительного конвейера как важная реакционная зона, вносящая значительный вклад в сумму гидролитических процессов.

В последние десятилетия появилось огромное количество исследований, посвященных изучению факторов, которые координируют мукозные реакции на повреждение и поддерживают эпителиальный барьер: простагландины, оксид азота (NO), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α), треоиловые пептиды, белки теплового шока.

В 1979 г. А. Роберт с сотрудниками в эксперименте обнаружил защитное действие простагландинов (ПГ) на СОЖ при воздействии различных токсических веществ [10]. Гастропротективный эффект ПГ, основанный на способности подавлять желудочную секрецию, был известен давно. Эффект ПГ, связанный с их способностью защищать слизистую оболочку от воспаления и некрозов, от действия вредных агентов, был назван цитопротекцией. Примечательно, что защитные свойства ПГ проявлялись без подавления секреции соляной кислоты (табл. 2). В настоящее время установлено, что основное значение в защите слизистой оболочки имеют ПГЕ₂.

Авторами была предложена новая концепция фармакологической цитопротекции. Началась эра поиска и синтеза новых препаратов, обладающих цитопротективными свойствами.

ПРЕПАРАТЫ ВИСМУТА В ЦИТОПРОТЕКЦИИ

Соединения висмута используются в медицине более 200 лет для лечения различных заболеваний, включая сифилис, гипертонию, инфекции, кожные заболевания и желудочно-кишечные расстройства. Выявление бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая отвечает за возникновение гастрита, с последующими осложнениями, такими как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, послужило поводом для исследований антимикробных возможностей препаратов висмута. Антимикробные свойства препаратов

висмута хорошо изучены, используются для уничтожения *H. pylori* давно, а в эру роста резистентности к антибиотикам препараты на основе трикалия дицитрата висмута заняли приоритетное место в схемах эрадикационной терапии.

В течение последних нескольких лет достигнуты колоссальные успехи в понимании структур, а также механизма действия препаратов висмута. Недавние достижения в области биофизики и молекулярной биологии предоставили бесценные инструменты, необходимые для изучения биоорганической химии висмута. Например, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой с временным разрешением позволяет отслеживать присутствие препарата висмута в одиночных клетках *H. pylori* (приблизительно $1,0 \times 10^6$ атомов Bi / клетка). Поглощение висмута бактериями *H. pylori* замедляется ионами трехвалентного железа (Fe³⁺), указывая на то, что висмутовые лекарственные средства могут использовать определенные пути переноса железа в патогене. Ряд белковых мишеней для висмута, имеющихся у *H. pylori*, идентифицированы металломио- и металлопротеомным подходом. Были синтезированы различные висмутосодержащие комплексы, которые демонстрируют активности in vitro, включая противогрибковые, противовирусные или даже противоопухолевые эффекты. Эти исследования послужили импульсом для разработки новых препаратов висмута, включая разработку висмут-содержащих наноструктур (Bi NPs). Недавно опубликованы всеобъемлющие обзоры по химии и биологической химии висмута, а также по его медицинскому применению. Остановимся коротко на хорошо изученных, описанных свойствах соединений висмута, которые используются с целью цитопротективного воздействия на слизистую оболочку желудка при возникновении дефектов в ее собственной, природной защите.

Препараты висмута повышают продукцию простагландинов, что было выявлено как в экспериментальных, так и клинических исследованиях.

Таблица 2. Влияние простагландинов на защитный барьер желудка

Антисекреторное действие, которое заключается в ингибировании кислой желудочной секреции.

Цитопротективное действие:

- ✓ регуляция секреции слизи, бикарбонатов и фосфолипидов;
- ✓ усиление кровотока в СОЖ;
- ✓ улучшение заживления дефектов СОЖ вследствие воздействия на пролиферацию клеток.

Установлено, что после 3 недель лечения препаратами висмута концентрация простагландина E_2 в слизистой оболочке желудка увеличивалась на 54%, а в слизистой двенадцатиперстной кишки на 47% как у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка, так и у добровольцев.

Примечательно, что препараты висмута стимулируют синтез, а не секрецию простагландинов, и процесс этот является дозозависимым.

Одновременно с секрецией простагландинов **возрастает продукция бикарбонатов**, которые занимают ключевую позицию в защитном слизистом барьере желудка. Повышение секреции бикарбонатов является простагландинзависимым. Однако повышение синтеза простагландинов и секреции бикарбонатов на фоне препаратов висмута протекает одновременно, что не исключает наличие механизма прямого стимулирующего эффекта висмута на секрецию бикарбонатов.

Важным свойством висмут-содержащих препаратов является **подавление активности пепсина**, как базальной, так и стимулированной пентагастрином.

Эффекты коллоидного субцитрата висмута (CBS) на свинной пепсин были изучены в лабораторных условиях. Оказалось, что ингибирование активности пепсина соединениями висмута является pH-зависимым процессом.

CBS не оказывал влияние на активность пепсина при pH 4,0, но тормозил активность пепсина при pH 1,0 (IC_{50} : $2,3 \pm 0,09$ ммоль/л) и pH 2,0 (IC_{50} : $8,9 \pm 0,7$ ммоль/л). Из этих данных можно заключить, что отрицательно заряженные соли висмута, полученные из CBS, связываются при pH 2,0 и 1,0 с помощью ионного взаимодействия с положительно заряженными группами пепсина, тем самым инактивируя фермент [11].

Способность препаратов висмута связывать желчные кислоты также является pH-зависимой. При pH 2,0 CBS связывается с конъюгированными желчными кислотами, в то время как при pH 4,0 связывание происходит лишь в незначительной степени.

И наконец, одним из основных протективных свойств соединений висмута является его **способность взаимодействовать со слизистой оболочкой** желудка и образовывать на ее поверхности висмут-гликопротеиновые комплексы.

Предполагалось, что защитное действие висмута трикалия дицитрата (ВТД) связано с его способностью координироваться с определенными аминокислотными последовательностями. Недавно было показано, что наиболее эффективное связывание висмута с белками и полипептидами наблюдается в областях, богатых цистеином и гистидином [12].

Таким образом, можно сделать следующее заключение: если препарат висмута попадает на поверхность, содержащую белок, имеющий определенные аминокислотные последовательности, коллоидные частицы должны удерживаться на его поверхности. Попадая в желудок и распределяясь по слизистой оболочке, висмут образует комплексы больших размеров в местах повреждения, благодаря наличию именно здесь большого количества белков. Причем преципитация происходит в кислой среде.

При pH < 5 образуются полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, оптимум образования которых наблюдается при pH 3,5.

Образуется некое подобие пленки, идентичной слою пристеночной слизи, весьма устойчивой к воздействию HCL. Тем самым укрепляется защитный слизистый барьер и улучшаются условия для регенераторных процессов в зоне повреждения. Образование «защитной пленки» происходит одновременно с повышенной продукцией простагландинов и HCO_3^- , обеспечивающих усиленное кровоснабжение в зоне повреждения, активацией факторов, регулирующих клеточное обновление (EGF, TGF). Все эти события в слизистой оболочке желудка индуцированы ВТД.

Безопасность ВТД. Несмотря на статус тяжелого металла, висмут и его соединения считаются нетоксичными, что объясняется их нерастворимостью в нейтральных водных растворах и биологических жидкостях и крайне низкой биодоступностью. Биодоступность у ВТД составляет 0,2–0,5% от введенной дозы [14]. H_2 -гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы могут увеличивать этот показатель [15], что следует учитывать при одновременном назначении этих препаратов с препаратами висмута.

Таким образом, ВТД обладает всем спектром известных цитопротективных эффектов, а сочетание антибактериальных и цитопротективных свойств определяет его уникальную значимость в арсенале врача.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Учитывая фармакокинетические особенности ВТД после перорального приема препарата и зависимость желаемого эффекта от распределения препарата в желудке, мы провели визуализацию распределения препарата в желудке во время эндоскопического исследования желудка.

Для сравнения были выбраны два препарата на основе ВТД: препарат Де-Нол («Астеллас», Нидерланды) и препарат Новобисмол («Оболенское», Россия), учитывая их частое использование в лечебной практике.

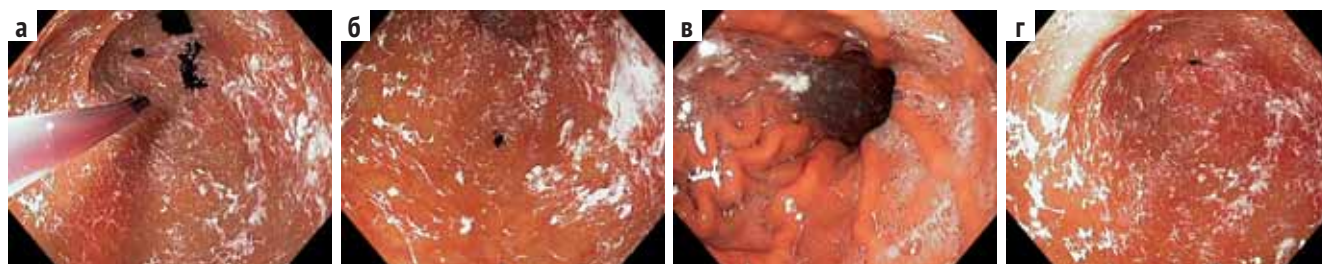
Осмотр желудка проводили с помощью видеосистемы EVIS EXERA II серии 180 до и через 20 мин после приема 240 мг ВТД.

Определение pH желудка проводили с помощью индикатора Конго красного, который в нейтральной или слабокислой среде (pH 5,2) имеет красный цвет, а в кислой среде (pH 3,0) – синий.

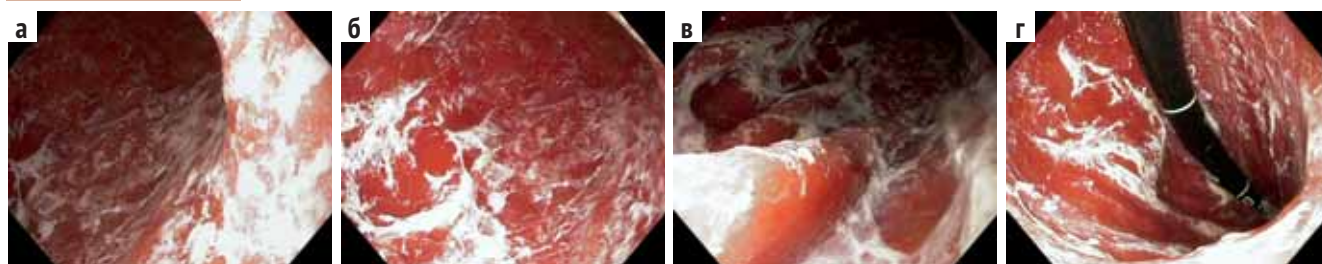
На сериях *эндофото 1* и *2* представлено распределение препаратов Де-Нол (1) и Новобисмол (2) у пациентов с гастритом при наличии в желудке кислой среды (проба с Конго красным – синий цвет).

Обращает внимание, что через 20 мин после приема 240 мг препарата Де-Нол (*серия эндофото 1*) большая часть препарата растворилась и осела на стенках желудка в виде мелких нежных комплексов, с трудом смываемых со стенки водой. Это свидетельствует о наличии прочных контактов с желудочной стенкой. Лишь незначительное количество в аморфном виде присутствовало в просвете желудка, смешавшись с желудочным секретом. Проба с Конго – синий цвет, среда кислая.

Серия эндоскопов 1. Распределение препарата Де-Нол на стенках желудка через 20 мин после приема: а) и г) проба с индикатором конго красным



Серия эндоскопов 2. Распределение препарата Новобисмол на стенках желудка через 20 мин после приема



На серии *эндоскопов* 2 после принятого препарата Новобисмол картина несколько отличалась от предыдущей. Большая часть препарата была представлена крупными агрегатами в просвете желудка (очевидно, нераспавшийся субстрат) и неравномерным распределением на стенках желудка крупных, грубых наложений.

Обнаружение этих различий послужило поводом провести анализ растворения и седиментацию таблеток использованных препаратов в лабораторных условиях.

Распадаемость таблеток

Анализ проводили в ограниченном объеме (10 мл) раствора соляной кислоты (100 мМ и 100 мкМ) или дистиллированной воды (очищенной на установке MilliQ)

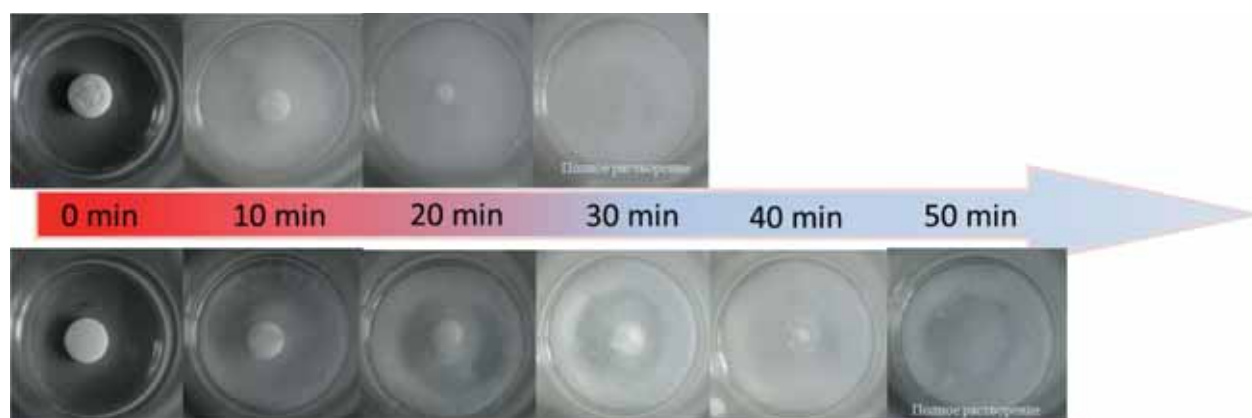
для лучшей визуализации и последующего анализа седиментации (вероятно, в большем объеме скорость будет выше!). Таблетки погружали в термостатируемый раствор и помещали в орбитальный шейкер-инкубатор (37 °С, 100 об/мин).

Исследование разрушения препаратов Де-Нол и Новобисмол в 100-мМ растворе соляной кислоты показало, что скорость распада Де-Нола существенно превышает скорость распада Новобисмола (*рис. 1*).

По-видимому, это связано с более плотной оболочкой и сильным прессованием таблеток Новобисмола по сравнению с таблетками Де-Нол [16].

По истечении 1 ч таблетка Де-Нол полностью распалась в 10 мл 100-мМ раствора соляной кислоты, образовав устойчивую к оседанию и однородную суспензию.

Рисунок 1. Динамика распада таблеток Де-Нол (верхняя панель) и Новобисмол (нижняя панель) в 10 мл 100-мМ раствора соляной кислоты при 37 °С и орбитальном перемешивании 100 об/мин



Новобисмол без дополнительного механического воздействия сохранял свою форму. Через 1 ч таблетка Новобисмола визуально сохранила свои линейные размеры, но часть препарата перешла в раствор, формируя неоднородную суспензию с небольшими фрагментами крупных частиц. При слабом механическом воздействии (надавливании стеклянной палочкой) таблетка «рыхлая» и полностью распадалась в растворе.

Наличие цитрата в препаратах приводило к тому, что при распаде препаратов в малом объеме значение pH раствора возрастало. После полного распада обоих препаратов в 100-мМ растворе соляной кислоты значение pH возрастало с 1,0 до 3,0. По расчетам, количество цитрата калия в препарате достаточно для формирования буферного раствора с pH 2,78, что близко к экспериментальному значению.

В 100-мкМ растворе соляной кислоты (pH 4,0) скорость распада препаратов существенно возрастала. Полный распад препарата Де-Нол наступал к 30-й мин, а Новобисмола – к 50-й мин (рис. 2).

В дистиллированной воде распад таблеток Де-Нол и Новобисмол происходит еще интенсивнее (рис. 3). Полный

распад препарата Де-Нол наблюдался к 20-й мин, тогда как для распада препарата Новобисмол требовалось вдвое больше времени.

Седиментация препаратов

Седиментация препаратов существенно отличалась только в 100-мМ растворе соляной кислоты.

Как видно из рисунка 4, уже через 10 мин препарат Новобисмол практически полностью оседал на дно пробирки, тогда как Де-Нол через 60 мин оседал незначительно. После центрифугирования при 3200g в течение 5 мин объем осадка Де-Нол превышал соответствующий объем осадка препарата Новобисмол более чем в 3 раза. Если предположить, что в результате осаждения формируются сферические частицы, близкие по плотности в соответствии с законом Стокса, исходя из средней скорости седиментации, диаметр частиц препарата Де-Нол должен быть приблизительно в семь раз меньше диаметра частиц, формирующихся при распаде препарата Новобисмол.

Несмотря на это, при увеличении pH (выше 4) седиментация частиц обоих препаратов резко возрастает,

Рисунок 2. Динамика распада таблеток Де-Нол (верхняя панель) и Новобисмол (нижняя панель) в 10 мл 100-мкМ раствора соляной кислоты при 37 °С и орбитальном перемешивании 100 об/мин

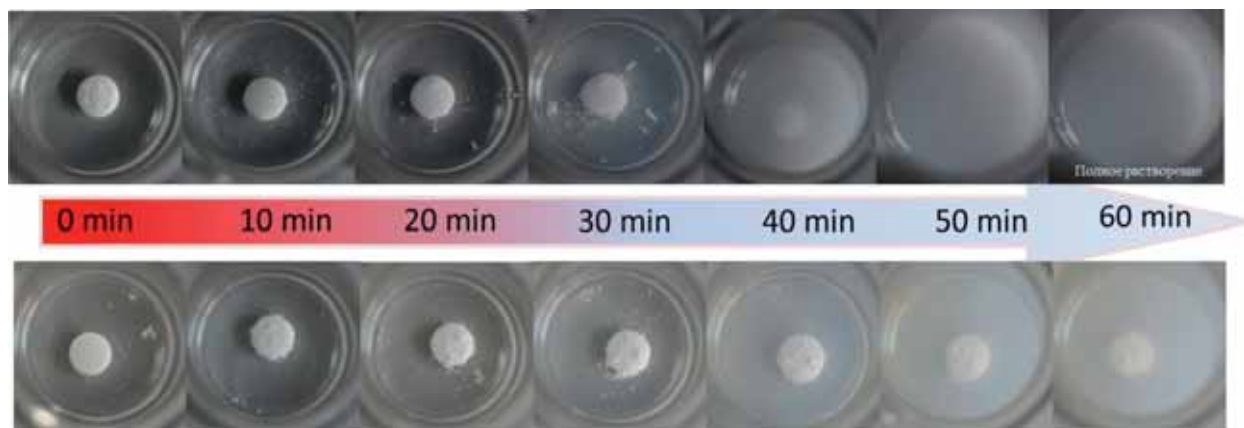


Рисунок 3. Динамика распада таблеток Де-Нол (верхняя панель) и Новобисмол (нижняя панель) в дистиллированной воде при 37 °С и орбитальном перемешивании 100 об/мин

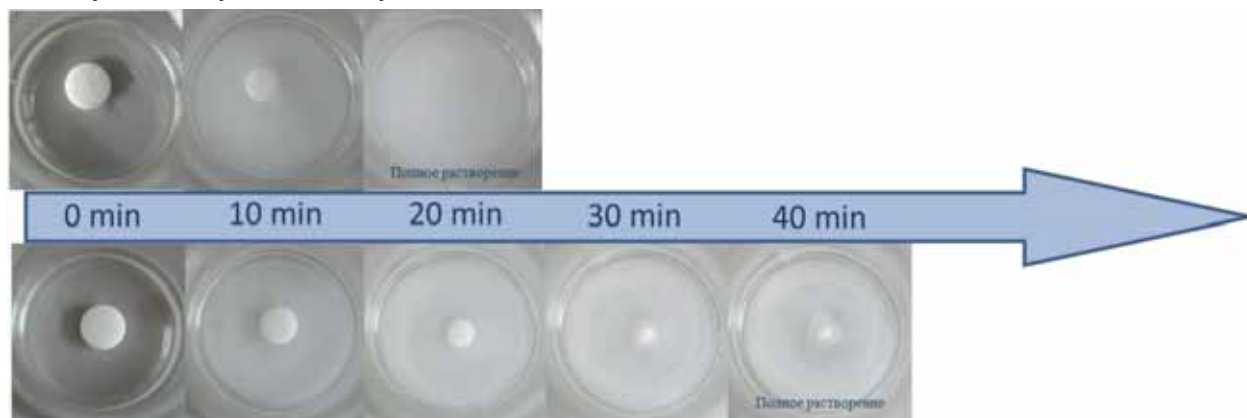


Рисунок 4. Динамика седиментации препаратов Де-Нол (DN) и Новобисмол (NV) в 100-мМ растворе HCl

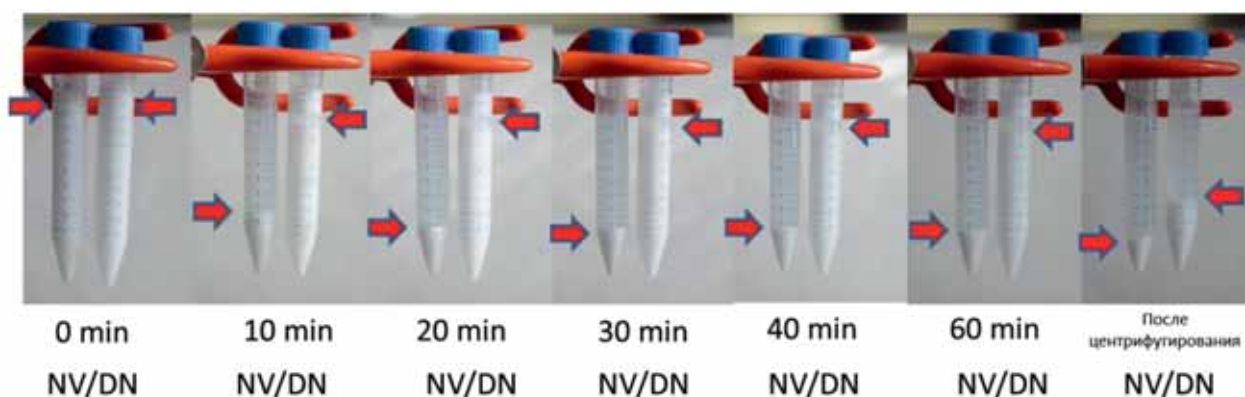
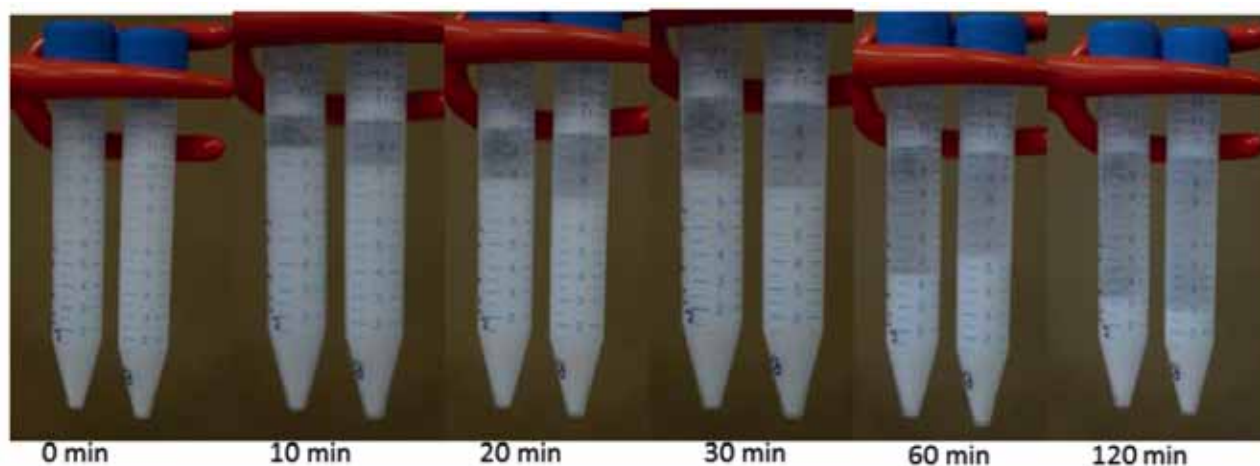


Рисунок 5. Динамика седиментации препаратов Де-Нол (DN) и Новобисмол (NV). Препараты предварительно растворяли в растворе с pH 6,6, после чего к раствору добавляли 100 мкл 10-М соляной кислоты



что говорит об укрупнении их размеров и – в соответствии с этим – о снижении контактной поверхности.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о формировании более крупных агрегатов при увеличении pH среды, а следовательно, об уменьшении контактной поверхности и заряда на поверхности частиц (это связано с вытеснением цитрата из комплекса гидроксид-анионом). Уменьшение pH в растворе не приводит к полному восстановлению свойств суспензии (рис. 5). Скорость седиментации обоих препаратов при такой постановке эксперимента выравнивается, но не достигает соответствующей скорости для Де-Нола, растворенного в 100-мМ соляной кислоте.

Согласно полученным данным, формирование наиболее устойчивой к осаждению суспензии зависит от pH 3,0. Это следует учитывать при приеме данных препаратов одновременно с препаратами, снижающими pH желудка (блокаторы протонной помпы, H₂-блокаторы), или продуктами питания, после потребления которых pH содержимого желудка также увеличивается.

ВЫВОДЫ

Современный подход к лечению заболеваний желудка заключается в использовании препаратов, влияющих на все звенья патогенеза заболевания. Устранение факторов агрессии (инфекции НР и др.), способность стимулировать синтез простагландинов, увеличивать секрецию слизи и бикарбонатов, улучшать кровоток в слизистой оболочке, антиоксидативный эффект, сохранение эпидермального фактора роста – этими возможностями обладают препараты висмута. Однако необходимо учитывать, что отличия в технологии производства различных препаратов висмута могут оказывать существенное воздействие на реализацию этих эффектов. Также при сочетании препаратов висмута с другими лекарственными средствами следует учитывать оптимальные значения pH, необходимые для полной реализации вышеперечисленных свойств солей висмута. Именно наличие этих свойств делает ВТД препаратом выбора в лечении заболеваний желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов И.А., Храмцов А.В. Изучение морфофункциональных свойств париетальных клеток желудка при активации секреторной деятельности. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1979, 65(3): 456-461.
2. Die Verdauungsaefte und der Stoffwechsel. Eine physiologisch-chemische Untersuchung von Dr. F. Bidder und Dr. C. Schmidt Professoren in Dorpat. Mit fünf Tafeln graphischer Darstellungen. Mitau und Leipzig, G.A. Reyher's Verlagsbuchhandlungen. 1852.
3. Бабкин Б.П. Внешняя секреция пищеварительных желез. 2 изд. М.: Л., 1927.
4. Crampton JR, Gibbons LC, Rees WD. Stimulation of amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion by sucralfate and aluminium: role of local prostaglandin metabolism. Gut, 1988 Jul, 29(7): 903-8.
5. Allen A, Flemström G, Garner A, Kivilaakso E. Gastroduodenal mucosal protection. Physiol Rev, 1993 Oct, 73(4): 823-57.
6. Allen A, Leonard A. Mucus structure. Gastroenterol Clin Biol, 1985, 9(12 Pt 2): 9-12.
7. Corfield AP, Carroll D, Myerscough N, Probert CS. Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease. Front Biosci, 2001 Oct 1, 6: D1321-57.
8. Морозов И.А., Ишкова В. Ю., Лысиков Ю.А. О пищеварительной функции надэпителиального слизистого слоя тонкой кишки. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1990, 76(4): 515-522.
9. Hills BA, Lichtenberger LM. Gastric mucosal barrier: hydrophobicity of stretched stomach lining. Am J Physiol, 1985 Jun, 248(6 Pt 1): G643-7.
10. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hancher AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. Gastroenterology, 1979 Sep, 77(3): 433-43.
11. Beil W, Bierbaum S, Sewing KF. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. Interaction with pepsin. Pharmacology, 1993 Aug, 47(2): 141-4.
12. Wang Y, Tsang C, Xu F, Kong P, Hu L, Wang J, Chu IK, Li H, Sun H. Bio-coordination of bismuth in Helicobacter pylori revealed by immobilized metal affinity chromatography. Chem. Commun., 2015, 51(92): 16479-82.
13. Rowinska-Zyrek M, Valensin D, Szyrwiel L, Grzonka Z, Kozłowski H. Specific interactions of Bi(III) with the Cys-Xaa-Cys unit of a peptide sequence. Dalton Trans, 2009 Nov 14, (42): 9131-40.
14. Phillips RH, Whitehead MW, Lacey S et al. Solubility, absorption, and anti-Helicobacter pylori activity of bismuth subnitrate and colloidal bismuth subcitrate: In vitro data do not predict In vivo efficacy. Helicobacter, 2000, 5(3): 176-182.
15. Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM et al. The effect of histamine H2-receptor blockade on bismuth absorption from three ulcer-healing compounds. Gastroenterology, 1991, 101(4): 889-894.
16. Москалев А.В., Гладких В.С., Огиенко А.Г., Адамова Т.П., Гладких О.Л. Химико-фармакологическое исследование препаратов на основе висмута трикалия дицитрата. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология, 2016, 2(34): 1-15.
17. Brugger J, Toth B, Etschmann B, Liu W, Testemale D, Hazemann J-L, Grundler PV. Structure and thermal stability of Bi(III) oxy-clusters in aqueous solutions. J. Solut. Chem., 2014, 43: 314-325.
18. Миланов М., Реш Ф., Халкин В.А., Хеннигер Ю., Ким Х.Ч. Гидролиз Bi(III) в водных растворах. Радиохимия, 1987, 29(1): 21-28.
19. Erenburg SB, Trubina SV, Yukhin YM, Sharafutdinov MR. Structural characteristics of amorphous K-Bi citrate (De-Nol) and its aqueous solutions from EXAFS spectra. J. Inorg. Biochem., 2017, 166: 94-99.

УМЕРЕННОЕ ОЖИРЕНИЕ ПОЛЕЗНО ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Увеличенный индекс массы тела обладает протективным действием после тяжелой ишемии миокарда, уверены кардиологи Юго-Западного медицинского центра Университета Техаса. Известно, что высокий ИМТ сам по себе является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Однако пациенты с умеренно выраженным ожирением чаще выживают после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, им требуется меньший период стационарного лечения и реабилитации.

Исследователи обнаружили, что «защитным» можно считать ожирение I степени, соответствующее ИМТ 30–34,9 кг/кв. м, при этом и нормальный ИМТ (18,5–24,9), и выраженное ожирение III степени (ИМТ > 40) примерно одинаково опасны после первого перенесенного инфаркта.

Немедленно худеть сразу после перенесенного сердечного события – плохая идея, считает первый автор исследования доктор Иэн Ниланд (Ian Neeland), доцент кафедры внутренних болезней. Мало того, если ИМТ слишком низкий, необходимо набирать массу тела, подчеркивает Ниланд.

Выводы были сделаны после изучения 19 499 записей пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших медицинскую помощь в системе Medicare по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST между 2007 и 2012 гг. После обнаружения таких пациентов исследователи отслеживали историю их заболевания на 3 года вперед, чтобы оценить последствия, включая летальный исход.

Зависимость между ИМТ и смертностью в период наблюдения оказалась U-образной: пациенты с ожирением I степени имели минимальный риск, а у людей с нормальным и запредельно высоким ИМТ он был примерно в одинаковой степени повышен, ОР, соответственно, 1,30 и 1,33 на 95% ДИ.

Парадокс ожирения описан не только для ишемической болезни сердца, есть и другие хронические заболевания, которые у пациентов с умеренно повышенным ИМТ протекают легче, чем в других «весовых категориях». Объяснения этому феномену пока нет, но высказываются ряд гипотез.

«Одно из возможных объяснений: в распоряжении пациента оказывается больший энергетический резерв для борьбы с болезнью», – поясняет Ниланд. С другой стороны, напоминает доктор, в ходе исследования могли быть просто не учтены некоторые факторы, которые оказывают на перечисленные показатели куда большее влияние.

«Ожирение является важным фактором риска развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, однако оно перестает быть значимым, если у человека уже сформировалось заболевание сердца», – подытоживает доктор Джеймс де Лемос (James de Lemos), старший автор исследования.

И.В. ЕГОРОВ¹, д.м.н., профессор, М.А. ПОПОВА², к.м.н.¹ Институт интегративной семейной терапии, Москва² Поликлиника ООО «АСПЭК-Медцентр», Ижевск

ДИФДИАГНОЗ СРК,

ИЛИ ЕЩЕ РАЗ К ВОПРОСУ О «МУСОРНОЙ КОРЗИНЕ»

Клинические критерии синдрома раздраженной толстой кишки очерчены и хорошо известны. Однако нередко врачи-практики приходят к данному суждению, не ориентируясь на критерии. Между тем диагноз хронического колита «вышел из моды», не ставится клиницистами, дабы не прослыть отставшими от современных тенденций. Это приводит к гипердиагностике одного состояния и гиподиагностике другого и, как следствие, к неверному лечебному подходу. Представленный ниже случай демонстрирует ошибочно выставленный диагноз и те последствия, к которым это привело.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, хронический колит, меланоз толстой кишки, психосоматика.

I.V. EGOROV¹, MD, Prof., M.A. POPOVA², PhD in medicine¹ Institute of Integrative Family Therapy, Moscow² Polyclinic of LLC ASPEK-Medcenter, Izhevsk

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IRRITATED BOWEL SYNDROME (IBS) OR ONCE MORE ABOUT DUSTBIN

The clinical criteria of the irritated bowel syndrome are well-defined and well-known. But often practicing doctors come to this judgement without support of criteria. Meanwhile diagnosis of chronic colitis is out of fashion, is not established by clinicians to prevent their acknowledgement as doctors lagging behind modern trends. This leads to hyperdiagnosis of one state and hypodiagnosis of the other state and, as a consequence, to the erroneous therapeutic approach. The case further demonstrates an erroneous diagnosis and consequences to which it led.

Keywords: irritated bowel syndrome, chronic colitis, melanosis coli, psychosomatics.

Во все времена существовали диагнозы, которые оказывались удобной «отмазкой» для спешащего доктора. Чего стоит одна вегето-сосудистая дистония, под маской которой могли протекать миокардиты у подростков, ранние проявления эссенциальной гипертензии, неврогенные и психогенные расстройства у молодых людей? Вспоминается фраза М. Classen, написанная еще в 1994 г.: «Диагноз «хронический гастрит» часто выполняет роль «мальчика для битья» (Prügelknabe) и ставится при любых неясных жалобах, касающихся верхних отделов желудочно-кишечного тракта». Другими словами, в практике врача имеются диагнозы – «мусорные корзины», к которым прибегают всякий раз, когда пациент кажется «типовым» и не требующим углубленного поиска.

Такая же участь в последние годы постигла «синдром раздраженного кишечника» (СРК), впервые описанный под названием «слизистого колита» в 1892 г. самим Уильямом Ослером, который выделил основные проявления болезни и обратил внимание на то, что они чаще наблюдаются у пациентов со склонностью к истерии и депрессии. Как только не обозначали проявления этого состояния за последние 100 лет: функциональная колопатия, кишечная колика, дискинезия толстой кишки, невроз кишечника, нервная диарея и т. д. Это лишь подчеркивает, что заболевание такое есть и требует от врача знаний и внимания. Да вот только все чаще именно знаний и внимания оказывается маловато, и СРК выставляется совсем не там, где нужно. Ниже приведем клиническую демонстрацию такого случая.

Пациентка С., 25 лет, обратилась с жалобами на запоры по 6-7 дней, с которыми справляется при помощи

слабительных препаратов. Отмечает давящие боли в животе после еды, вздутие живота. Периодически возникает тошнота, пару раз возникала рвота недавно съеденной пищей. Постоянно испытывает слабость.

При сборе анамнеза выяснилось, что пациентка «болеет, сколько себя помнит». Страдает запорами с детства, позывов к дефекации не испытывала никогда. Сама связывает свое состояние с неправильным питанием и нервно-психическими переживаниями (живет по учебной визе в США, но медицинские консультации и исследования проводит в России). В последние годы раз в неделю использует различные аптечные слабительные средства, понимая, что «стул должен быть». В связи с болью в животе обращалась к врачам. Поскольку самочувствие улучшается после опорожнения кишечника, в основном выставляется диагноз «синдром раздраженного кишечника с запорами». При подробном опросе удалось детализировать характер «боли»: это, скорее, чувство тяжести, дискомфорта без четкой локализации. Однократно был выявлен повышенный уровень антител к тиреоглобулину, в связи с чем предположили, что запоры связаны с гипотиреозом (хотя уровень гормонов щитовидной железы был в норме); принимает 25 мкг эутирокса, однако динамики в состоянии от этого не произошло. За несколько лет перепробовала сеннаде, дульколак, гуталакс, макрогол. По рекомендациям врачей использует ферментативные препараты, желчегонные травы. Хотя считает себя больной «всю жизнь», неприятным дополнением стало присоединение в последние месяцы периодической тошноты, дважды возникла рвота съеденной недавно пищей. Все время испытывает слабость, снижение аппетита (вес стабильный). Спит плохо: долгое засыпание, утром разбитость, сонливость днем.

С. окончила с золотой медалью школу с углубленным изучением иностранных языков, подтвердила международный уровень владения английским (TOEFL). Поступила на факультет международного менеджмента в Университет Массачусетса (Бостон). Обучение, которое необходимо сочетать с подработкой, проходит сложнее, чем она предполагала, занимает почти все время; признается, что «есть хвосты». В настоящее время проводит дома летние каникулы.

Менструальный цикл нерегулярный, menses обильные. Лишь в последние полгода на фоне приема фемостона цикл удалось стабилизировать, кровопотеря стала меньше. Перенесенные заболевания: цистит, дискинезия желчевыводящих путей. Тонзилэктомия в 12 лет. Наследственность: по материнской линии – ревматоидный артрит у матери, сахарный диабет у бабушки, по отцовской – запоры у бабушки. Вакцинацию не проводит.

В практике врача имеются диагнозы – «мусорные корзины», к которым прибегают всякий раз, когда пациент кажется «типовым» и не требующим углубленного поиска. Такая же участь в последние годы постигла «синдром раздраженного кишечника» (СРК), впервые описанный под названием «слизистого колита»

Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 164 см, вес 51 кг. Кожные покровы и видимые слизистые бледноваты, чистые. Отеков нет. Язык обложен белым налетом. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, дующий систолический шум над верхушкой. АД 100/60 мм рт. ст., пульс 78 ударов в мин. Живот мягкий, несколько вздут (тимпанит над правыми отделами), болезненный по ходу толстой кишки, больше слева. Печень – по краю реберной дуги. Симптомы Ортнера и Пастернацкого отрицательные. Мочеиспускание – без особенностей.

Уже при первичном знакомстве с пациенткой возникли вполне оправданные сомнения в том диагнозе, с которым она велась многие годы. Как известно, правильно собранный анамнез – это 70%-ная гарантия верного диагностического суждения. Синдром раздраженного кишечника – это чаще всего психогенно обусловленный симптомокомплекс, и в этом отношении психологических предпосылок у С. было более чем достаточно: «комплекс отличницы», уязвленный за время учебы в США перфекционизм, жизнь вдали от дома и привычной социальной среды. К этому мы еще вернемся в дальнейшем. Но все эти факторы возникли позже имеющихся у нее проблем со здоровьем. Кроме того, появление запоров с раннего детства уже должно было натолкнуть на мысль об органической, а не функциональной причине симптомов. Не было сомнений в том, что она нуждается в обследовании толстой кишки. До проведения колоноскопии были проведены и некоторые другие исследования.

В клиническом анализе крови гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ в л, лейкоциты $8,1 \times 10^9$ в л (палоч-

коядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 56%, эозинофилы 3%, лимфоциты 33%, моноциты 6%), тромбоциты 221×10^9 в л, СОЭ 21 мм/ч, умеренный анизоцитоз. В общем анализе мочи 2–5 лейкоцитов в п/зр. В биохимическом анализе ферритин 17,0 мкг/л, железо 15,85 мкмоль/л, в остальном – без отклонений от нормы. При анализе кала на фекальный кальпротектин – 186 мкг/г (норма <50 мкг/г). При гормональном исследовании ТТГ 1,64 мМЕ/л, ФСГ 2,6 мМЕ/л (снижен для 21 дня цикла), ЛГ 5,4 мМЕ/л, пролактин 124,2 мМЕ/л, СТГ 7,3 нг/мл.

При УЗИ внутренних органов – признаки диффузных изменений поджелудочной железы. При ЭГДС, проведенной за месяц до настоящей консультации, выявлен поверхностный гастрит.

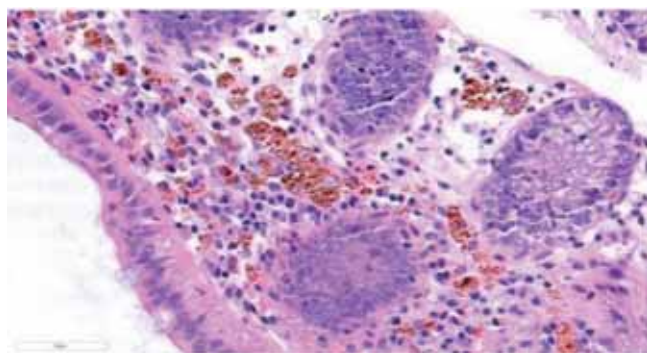
Фиброколоноскопия: эндоскоп удалось провести до поперечного отдела ободочной кишки. В анальном канале виден внутренний одиночный геморроидальный узел до 5-6 мм диаметром. В просвете кишечника, на стенках кал типа пластилина. Водой не отмывается. В просвете кишечника много мутной клейкой слизи, образующей нити в просвете и напоминающей бронхиальную слизь (рис. 1). Водой слизь не отмывается. Сигма удлинена. Прохождение ее сопровождается болезненными ощущениями у пациентки. Перистальтика прослеживается, симметричная. Слизистая на всех видимых участках отечная, крипты заполнены густой слизью. Видны белесоватые участки до 2-3 мм в диаметре, напоминающие кисты и заполненные слизью. Капиллярная сеть набухшая, типа внутрислизистых точечных кровоизлияний, поэтому вид слизистой синюшный с многочисленными вкраплениями коричневатых участков различного размера. Произведена биопсия двух участков слизистой сигмовидной кишки. Заключение: Признаки диффузного воспаления и меланоза левых (осмотренных) отделов толстой кишки. Долихосигма. Внутренний геморрой.

Морфологическое исследование: в образцах слизистой толстой кишки на фоне неактивного хронического воспаления в собственной пластинке кластеры крупных клеток без признаков атипии, содержащих в цитоплазме гранулы бурого цвета (рис. 2). Заключение: гистологическая картина не противоречит эндоскопическому диагнозу меланоза толстой кишки и неспецифического колита.

Рисунок 1. Картина меланоза слизистой толстой кишки при колоноскопии



Рисунок 2. Гранулы меланина в биоптате из толстой кишки



По результатам клинического, инструментального и морфологического исследований был выставлен клинический диагноз: *Долихосигма. Хронический неязвенный колит. Меланоз толстой кишки. Обстипационный синдром. Железодефицитная анемия легкой степени. Астено-невротический синдром.*

Рекомендовано:

1. Диета с кисломолочными продуктами, богатая зеленью, орехами. Вареная свекла три раза в неделю. Мюсли, отруби.
2. Расширение питьевого режима до 30 мл/кг массы тела.
3. Постепенный отказ от химических слабительных средств.
4. Мукофальк – одно саше дважды в день (месяц) с последующим переходом на одно саше ежедневно.
5. Дюфалак 20 мл – вечером ежедневно с последующей постепенной отменой
6. Пангрол 25 000 ед., 1 капс. 2 раза в день во время обеда и ужина в течение месяца
7. Сидерал Форте, 1 табл. в день – три месяца с первым контролем ферритина через два месяца после начала терапии.
8. Адаптол 500 мг, 1 табл. 2 раза в день – три недели, затем одна таблетка в сутки до трех месяцев.
9. Йога-терапия, висцеральный массаж.

Уже через неделю пациентка отметила улучшение состояния: появились самостоятельные позывы к дефекации, стул мягкий однократный раз в 2–3 дня. Исчезла тяжесть в животе, тошноты нет. Улучшилось настроение, стала лучше спать.

С точки зрения диагностики нашу пациентку нельзя назвать сложной. Было достаточно одного лишь исследования, чтобы ответить на ключевой вопрос: отчего у нее с детства имелись такие упорные запоры? Причина – в анатомической особенности толстой кишки, в долихосигме. Тогда почему С. так долго вели с неверным диагнозом?

Раньше общепринятым был диагноз «хронический колит», на счет которого относили и боли в животе, и запоры, и метеоризм, и прочие симптомы, которые могли вовсе и не иметь воспалительной («-ит») природы. Не то чтобы такого состояния теперь не было, но на сегодняшний день понятие «колит» принято использовать в более специфических случаях: туберкулезный колит, амебиаз-

ный колит, язвенный колит и т. д. Термин «хронический колит» в старом понимании сегодня не в чести. Ему на смену пришло понятие «синдром раздраженного кишечника». Однако от путаницы и своеобразного «диагностического бедлама» это не спасло. СРК превращен врачами, по большому счету, в некий «хронический гастрит для кишечника», в «мусорную корзину». Пожалуй, стоит снова напомнить условия, необходимые для данного клинического заключения [2].

Как уже упоминалось выше, пациентами оказываются молодые люди (от 15 до 45 лет) с эмоциональной нестабильностью. По складу темперамента: холерики и меланхолики (сангвиники и флегматики – нет). Важный момент – пестрота жалоб: они предъявляются во множестве (и живот урчит, и сердце «колет», и щитовидка «душит»), а объективной картины почти никакой нет.

Согласно Четвертым Римским диагностическим критериям (2016 г.), СРК устанавливают в случае, если рецидивирующая боль в животе, возникающая не менее 3 дней в месяц за последние 3 месяца, на протяжении не менее 6 месяцев перед постановкой диагноза, сочетается с двумя или более признаками:

- купирование или уменьшение боли после дефекации¹,
- начало ассоциируется с изменением частоты стула,
- начало ассоциируется с изменением консистенции кала.

Соответствует ли клиническая картина нашей больной этим критериям? Абсолютно не соответствует! Во-первых, не столько запоры появились на фоне «боли» (как это понимали встречавшиеся ей в прошлом врачи), сколько неприятные ощущения в животе сопровождали многолетний обстипационный синдром. Во-вторых, у С. по большому счету нет никакой боли. Есть вполне закономерная тяжесть, чувство переполненности, которая не может не присутствовать у человека, который ежедневно ест, но в туалет не ходит по многу дней. В-третьих, разве можно брать в расчет то, что после опорожнения кишечника раз в неделю на фоне слабительного средства ей становилось легче? Кому же не будет лучше при «освобождении» после стольких дней «завала»? Разве это похоже на уменьшение болевого синдрома при СРК после самостоятельной дефекации? Другими словами, диагноз был совершенно неверным и способствовал развитию осложнений, которые и выявились при колоноскопии [3].

СРК – это диагноз исключения! Даже сама клиническая картина нашей больной «кричала», что заболевание у нее органическое. При лабораторном исследовании выявлен повышенный кальпротектин – свидетельство воспалительного компонента. Это вещество образуется нейтрофилами, выходящими в просвет кишечника, и обнаруживается лишь при наличии той или иной степени колита (или энтерита). При болезни Крона или неспецифическом язвенном колите кальпротектин оказывается очень высоким (более 500 мкг/г и даже выше 1000 мкг/г). При СРК он в норме [4]. У С. обнаружено повышение до

¹ Так этот признак был сформулирован в Третьих Римских критериях (2006 г.) Четвертые заменили его на: «боль связана с дефекацией», однако мы сами ни разу не встречались с ситуациями, когда при СРК болевой синдром после дефекации усиливался. Он именно уменьшается либо полностью проходит.

186 мкг/г. Данные колоноскопии в полной мере объясняли эту лабораторную «находку».

Что же было обнаружено эндоскопистом, кроме факта долихосигмы? Колит! Публикации последнего десятилетия постепенно сформировали у клиницистов впечатление, что ни колита, ни дисбиоза вроде как не существует, что это «устаревшие взгляды». На самом-то деле сами по себе длительные запоры не могут не привести к воспалительным вторичным изменениям в толстой кишке!

В патогенезе хронического колита большую роль играют ослабление неспецифических иммунологических механизмов, аллергический компонент, сенсibilизация к аутомикрофлоре, дисбактериоз, появление бактериальных штаммов с повышенной вирулентностью. Патологические изменения в толстой кишке неспецифичны и имеют стереотипный характер независимо от причин, ведущих к их развитию. Морфологически обнаруживаются дистрофические изменения эпителия толстой кишки, вплоть до атрофии, выраженная клеточная инфильтрация слизистой и мышечного слоя, расширение или атрофия крипт, увеличение бокаловидных клеток, полнокровие капилляров, соединительнотканное разрастание.

Обратимся снова к протоколу фиброколоноскопии. Специалист подчеркивает, что напоминающий пластилин кал не отмывается водой. Под ним неминуемо возникнет повреждение слизистой: на всех видимых участках она отекает, крипты заполнены густой слизью. Она же в большом количестве определяется в просвете, растягивается

между стенками клейкими нитями. И хотя согласно МКБ 10-го пересмотра выделяют радиационный, токсический, аллергический, паразитарный и протозойный, а также лекарственный варианты колита, вновь следует подчеркнуть, что важное значение имеют предшествующие функциональные нарушения в толстой кишке: дискинезии, избыточное отделение слизи, нервно-эндокринные нарушения и др.

Но, кроме воспаления, упорные запоры вызвали у С. еще одно осложнение: меланоз толстой кишки. К нему приводит не только обстипация, но и сопутствующее злоупотребление слабительными препаратами. Сам термин звучит тревожно, наводя на мысль об онкологическом процессе. Однако меланоз – доброкачественное состояние (хотя при длительном «стаже» увеличивается частота колоректального рака). Он характеризуется наличием глубокой пигментации, нарастающей от внутреннего конца анального сфинктера в проксимальном направлении. Происхождение и характер пигмента остаются спорными, хотя последние данные электронной микроскопии указывают на то, что это липофусцин, образующийся перерожденными митохондриями [5].

Большинство пациентов с меланозом толстой кишки предъявляют жалобы на запоры и имеют в анамнезе факт злоупотребления слабительными в больших дозах. С отменой слабительных препаратов меланоз толстой кишки может исчезать. Меланоз обнаруживается, как правило, случайно во время выполнения эндоскопического



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

исследования по поводу симптомов какого-либо другого заболевания толстой кишки. Окраска слизистой оболочки, определяемая при эндоскопии, варьирует в широких пределах. Пигментация может быть светлой, серовато-коричневой, темно-коричневой или даже черной. Сплошной характер окрашивания отсутствует, имеется множество тонких желтоватых разделительных линий, обуславливающих мозаичную картину. Причина этой исчерченности заключается в поверхностных кровеносных сосудах кишечной стенки и лимфатических фолликулах, имеющих вид желтых пятен.

В патогенезе хронического колита большую роль играют ослабление неспецифических иммунологических механизмов, аллергический компонент, сенсибилизация к аутомикрофлоре, дисбактериоз, появление бактериальных штаммов с повышенной вирулентностью

Меланоз толстой кишки не требует лечения [6]. При прекращении использования химических (в т. ч. и растительных) слабительных средств заболевание проходит самостоятельно. Для нормализации стула следует соблюдать водный режим (пить не менее 2 литров воды в сутки) и диету, богатую растительной клетчаткой и кисломолочными продуктами. Таким пациентам необходимо регулярно заниматься спортом, а при необходимости использования слабительных применять объемные слабительные, например, содержащие шелуху семян подорожника. Наша пациентка прекрасно ответила на такой лечебный подход.

И еще об одном аспекте хотелось бы сказать несколько слов. Как мы уже указывали, С. в последнее время нередко тошнит, несколько раз была рвота. Ни «поверхностный гастрит», выявленный при ЭГДС, ни диффузные изменения в поджелудочной железе объяснить этого не могут. И вот тут-то следует вернуться к тому эмоциональному фону, в котором живет девушка в последние пару лет. Выяснилось, что она оказалась не готова к жизни в США, где ритм обучения и требования Бостонского университета слишком разительно отличались от образа жизни на Родине.

Как это может быть связано с тошнотой? Самым прямым образом! Психосоматической природой тошноты чаще всего оказываются подсознательные страхи: перед новым событием, новыми идеями, каким-то человеком, перед нарушением своих планов или необходимостью покинуть безопасное и привычное место. Когда организм готовится сражаться или убежать, он должен облегчить себя и выбросить все лишнее и из желудка, и из кишечника, и из мочевого пузыря (с последней потребностью связано учащенное мочеиспускание на нервной почве, которое донимает многих невротиков). Кроме того, оборонительное тревожное восприятие мира всегда активизирует симпатическую нервную систему и ингибирует парасимпатическую, которая отвечает за нормальную перистальтику [1].

Другой причиной может быть мышечное перенапряжение, которое возникает в стрессовой ситуации. В первую очередь это касается скелетной мускулатуры, например мышц живота, повышающих внутрибрюшное давление и вызывающих тошноту. Кроме того, на сильное волнение реагируют и мышцы верхних отделов пищеварительной системы, что заканчивается позывами к рвоте. Еще один механизм – аэрофагия: в состоянии тревоги человек, сам того не замечая, дышит ртом, заглатывая порой большие объемы воздуха. Стремясь наружу, он также может вызвать тошноту.

В состоянии острого волнения, сильной внезапной тревоги диспепсические симптомы нарастают быстро, но и проходят сразу после того, как пациент перестает беспокоиться. Однако при наличии постоянного стресса или страха симптомы тошноты могут быть непривязанными к какому-то конкретному событию, поэтому оказываются «неясными», оказываются причиной обращения к гастроэнтерологу. Человеку, пребывающему в состоянии «хронической тревоги», кажется, что он спокоен, он на самом деле это далеко не так, и высокое вегетативное напряжение у него по-прежнему существует. Он как готовился «бороться или убежать», так и готовится. Только сам этого не замечает.

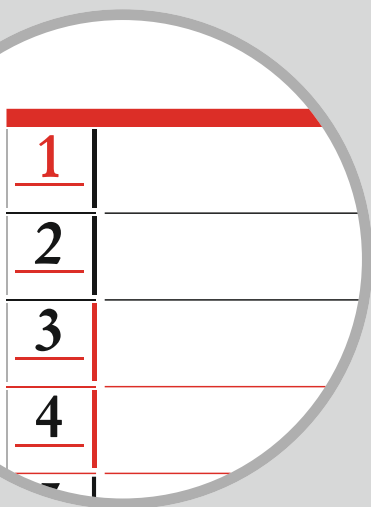
Психотерапевтическая работа не входила в возможности настоящей консультации, поэтому нашей пациентке была рекомендована работа с квалифицированным специалистом. Но существуют меры самопомощи, о которых ей было рассказано: медленное дыхание через нос в момент тошноты, расслабление мышц брюшного пресса, умывание прохладной водой. Кроме того, С. требовалось научиться опровергать мысли о собственной беспомощности. Для этого следует записать на листе бумаги от руки (это важно – не при помощи гаджетов, компьютеров и т. д., именно от руки) те мысли, которые делают ее беспомощной. А затем очень подробно, пункт за пунктом, написать логическое опровержение этих своих мыслей. Чем больше опровержений она нашла бы и чем более логичными и развернутыми они были, тем лучше. Этот метод помогает уменьшить любые физические проявления острой тревоги, в том числе и тошноту.



ЛИТЕРАТУРА

1. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и применение. М.: Ин-т ОГИ, 2004. 336 с.
2. Ардатская М.Д. Синдром раздраженного кишечника. Клиническая лекция. *Consilium medicum. Гастроэнтерология. Приложение*, 2010, 8: 21-26.
3. Синдром раздраженного кишечника: учебное пособие. Под ред. И.В. Маева. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ, 2004. 72 с.
4. Шептулин А.А. Синдром раздраженного кишечника. *PMЖ*, 1997, 5(22).
5. Freeman HJ. Melanosis in the small and large intestine. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(27): 4296-4299.
6. Nusko G, Schneider B, Muller G, Kusche J, Hahn EG. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factor for colorectal neoplasia. *Pharmacology*, 1993, 47: 234-241.

ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Октябрь
2017



30

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 9 по 11 октября 2017 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

НИМЕСУЛИД ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Самой распространенной причиной, заставляющей пациента обратиться к врачу, является боль, сопровождающая около 70% всех известных заболеваний. В статье представлены основные принципы лечения острой и хронической боли. Показана роль воспаления в патогенезе острой и хронической боли. Приводятся данные об эффективности и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) нимесулид при лечении острой и хронической боли. Представлены данные о многообразных механизмах действия нимесулида, позволяющих использовать его при различных ревматических заболеваниях, а также в других областях медицины. Приведены результаты клинических исследований и метаанализов, подтверждающих высокую эффективность и хорошую переносимость нимесулида. Многолетний опыт применения гранулированной формы нимесулида (Нимесил®) отечественными клиницистами свидетельствует о высокой скорости развития и выраженном анальгетическом, противовоспалительном эффектах в сочетании с хорошей переносимостью, что позволяет с успехом использовать препарат при лечении острой и хронической боли.

Ключевые слова: острая боль, хроническая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, Нимесил, нежелательные реакции.

G.R. IMAMETDINOVA, PhD in medicine, N.V. CHICHASOVA, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

NIMESULIDE IN TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC PAIN IN CLINICAL PRACTICE

The most common reason for a patient to contact a doctor is the pain accompanying about 70% of all known diseases. The article introduces the basic principles for treating acute and chronic pain. The role of inflammation in pathogenesis of acute and chronic pain is shown. It provides information on the effectiveness and safety of a non-steroid anti-inflammatory drug (NSAIDs) Nimesulide in the treatment of acute and chronic pain. Information is provided on the variety of Nimesulide mechanisms that allow it to be used in various rheumatic diseases as well as in other areas of medicine. The results of clinical research and analyses are presented that confirm the high efficiency and good tolerability of Nimesulide. The years of experience in the application of the granular form of Nimesulide (Nimesil®) by domestic clinicians indicate a high rate of development and a expressed anagesic, anti-inflammatory effects combined with good tolerability, which makes it possible to use the drug successfully in treating acute and chronic pain.

Keywords: Acute pain, chronic pain, nonsteroid anti-inflammatory drugs, Nimesulide, Nimesil, undesirable reactions.

Самой распространенной причиной, заставляющей пациента обратиться к врачу, является боль, сопровождающая около 70% всех известных заболеваний. Наиболее часто боль возникает в различных структурах опорно-двигательного аппарата (скелетно-мышечная боль – СМБ) и является одним из основных симптомов ревматических заболеваний (РЗ), к которым относят воспалительные, дегенеративные заболевания суставов, позвоночника и периартикулярных тканей. Боль, сопровождающая поражение суставов и периартикулярных тканей при ревматоидном артрите (РА), остеоартрозе (ОА), анкилозирующем спондилоартрите (АС), серонегативных спондилоартритах (СС), чаще носит хронический характер. При травмах, микрокристаллических артропатиях, инфекционном поражении суставов может развиваться острый артрит, характеризующийся выраженной острой болью. Микротравматизация часто приводит к развитию острой боли в спине [1].

По современным представлениям СМБ является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное

медицинское и социальное значение. Хорошо известно, что именно боль вызывает функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата, определяет снижение качества жизни, вызывает дестабилизацию сердечно-сосудистой системы (ССС), что может служить угрозой жизни больного, сопровождается развитием тревоги и депрессии. Имеются данные о наличии достоверной корреляционной взаимосвязи между интенсивностью боли и снижением минеральной плотности костной ткани как при острой, так и при хронической боли в спине [2]. В связи с этим одной из основных целей лечения является быстрое и максимально полное купирование боли [3]. Более того, показано, что именно неадекватное обезболивание в остром периоде является одной из наиболее частых причин хронизации боли. Группой российских экспертов было подчеркнуто, что успех лечения СМБ (купирование острой боли и предотвращение формирования хронического болевого синдрома) напрямую зависит от времени начала терапии, поэтому следует начинать ее как можно раньше [3].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что универсальным механизмом развития острой и хронической боли является воспаление [3–5], что подтверждается данными ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6].

В связи с этим основными симптоматическими препаратами для лечения боли и воспаления являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), прочно занимающие одно из первых мест по использованию врачами различных специальностей. Это связано как с частым развитием патологии суставов и позвоночника, так и с основными эффектами НПВП, включающими анальгетический, противовоспалительный, жаропонижающий эффекты [7–9]. Это позволяет использовать их не только в ревматологии, но и во многих других областях медицины (хирургии, стоматологии, отоларингологии, гинекологии и др.). Более того, по мнению отечественных экспертов, НПВП являются препаратами «первой линии» для лечения боли [10].

Но клиницистам следует учитывать, что НПВП могут вызывать ряд класс-специфических нежелательных реакций (НР), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Полагают, что применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП) позволяет повысить переносимость терапии НПВП и снизить частоту прерывания лечения из-за развития НР [10].

Не подлежит сомнению, что НПВП должны быть эффективны и безопасны как в короткие, так и длительные сроки применения, иметь высокую скорость наступления анальгетического эффекта, что особенно актуально при лечении острой боли. Хорошо известно, что более безопасными НПВП являются короткоживущие (быстро всасывающиеся и быстро элиминирующиеся препараты, которые не аккумулируют при нарушении метаболических процессов, в том числе у пациентов пожилого возраста), что имеет важное значение при проведении комплексной лекарственной терапии. Подобными свойствами обладает селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид, который уже в течение многих лет хорошо известен отечественным и зарубежным клиницистам. По своему анальгетическому, противовоспалительному и жаропонижающему действию препарат не уступает неселективным НПВП (н-НПВП), а по некоторым данным, даже несколько их превосходит [11].

Молекула нимесулида содержит два ароматических кольца и метил-сульфоновую группу [12], что определяет низкий уровень его кислотности и умеренную липофильность. Эти свойства обеспечивают щадящее действие нимесулида на ЖКТ [13]. Период полувыведения препарата составляет от 1,8 до 4,7 ч, что способствует уменьшению частоты развития НР препарата. При пероральном приеме нимесулид быстро и практически полностью абсорбируется, независимо от приема пищи. Препарат характеризуется высокой биодоступностью: уже через 30 мин после перорального приема его концентрация в плазме крови и синовиальной жидкости достигает 25–80% от максимальной, что обуславливает высокую скорость наступления анальгетического эффекта. А максимальный обезболиваю-

щий и противовоспалительный эффект развивается через 1–3 ч [14, 15]. Благодаря своим биохимическим свойствам, нимесулид легко попадает в очаг воспаления. При этом концентрация свободного нимесулида непосредственно в очаге воспаления, особенно в ткани сустава, где pH среды более низкий, может быть намного выше относительно плазменной его концентрации [14, 16].

Многообразие механизмов действия нимесулида установлено в многочисленных экспериментальных исследованиях. Так, показано, что нимесулид в 5–20 раз сильнее ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 [17–19]. Тем не менее, несмотря на преимущественное подавление активности ЦОГ-2, он оказывает комплексное сбалансированное влияние на обе формы ЦОГ. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1. И если воздействие на ЦОГ-1 продолжается 24 ч, то на ЦОГ-2 – намного дольше, это различие сохраняется при длительном применении [20, 21]. Такой своеобразный механизм действия во многом объясняет низкую частоту возникновения НР со стороны ЖКТ и кардиоваскулярную безопасность нимесулида [22].

Имеются многочисленные данные о том, что наряду с ингибированием ЦОГ нимесулид обладает рядом ЦОГ-независимых механизмов: снижает активность металло-протеиназы (ММП) [23, 24], проявляет антиоксидантную активность в отношении свободных радикалов [25], способствует снижению концентрации субстанции P, предотвращает хемотаксис нейтрофилов [22, 26], подавляет дегрануляцию протеогликанов, активность эластазы, коллагеназы, стромелизина, гипералгезию, индуцированную брадикинином и ФНО- α , активность провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , ММП, фермента фосфодиэстеразы – 4, активирующего макрофагальную и нейтрофильную активность [24, 26–28], высвобождение гистамина тучными клетками, что делает возможным его применение у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическими реакциями [14, 19, 26]. Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия нимесулида, что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур [29, 30].

Интересные данные представили Vellani V. соавт. На культуре нейронов задних спинальных ганглиев, дающих начало чувствительному корешку, было продемонстрировано, что только нимесулид обладает способностью подавлять концентрацию субстанции P в течение 70 мин, в то время как другие препараты (целекоксиб, диклофенак) – только через 36 ч [31].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что нимесулид обладает многообразными механизмами действия и может применяться для лечения острой и хронической боли при различных заболеваниях.

Особо следует отметить высокий профиль безопасности нимесулида. По данным мировой литературы, частота НР при лечении нимесулидом колеблется в пределах 6,8–36% с четкой зависимостью от дозы и длительности приема препарата. В частности, при анализе результатов

нескольких клинических исследований, включавших 22 938 больных ОА, принимавших нимесулид в дозе 100–400 мг в течение 5–21 дня (в среднем 12 дней), общая частота НР составила 8,2% [32].

Низкая частота повреждения верхних отделов ЖКТ при лечении нимесулидом подтверждена результатами отечественных и зарубежных контролируемых исследований [33–40].

Отмечен риск, сопоставимый с таковым других НПВП, развития кардиоваскулярных осложнений [34, 41, 42], гепатотоксичности [34, 43–45], в том числе у больных с высокой коморбидностью при подагрическом артрите [47]. Данные метаанализов свидетельствуют о минимальном влиянии препарата на функцию почек [48, 49].

Результаты отечественных и зарубежных исследований отчетливо продемонстрировали, что нимесулид крайне редко вызывает усиление бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП, так как не обладает перекрестной реактивностью с ацетилсалициловой кислотой и н-НПВП в отношении индукции обострения астмы, и является одним из препаратов выбора (среди с-НПВП) у этих больных [18, 19, 50]. Кроме того, показана возможность использования нимесулида в случае развития аллергических реакций на фоне приема других НПВП [51]. Для нимесулида не показано отрицательное влияние на метаболизм хрящевой ткани, что позволяет использовать его у больных ОА [52].

Отечественные и зарубежные клиницисты широко используют нимесулид при лечении острой боли [53–56].

В 2-недельном сравнительном исследовании, включавшем 122 больных субакромиальным бурситом и тендинитом, нимесулид в дозе 200 мг/с был эффективнее диклофенака 150 мг/с. Хороший и отличный эффект отмечался в группе больных, получавших нимесулид в 82,3% случаев, по сравнению с диклофенаком (78%) при лучшей переносимости нимесулида [53].

По данным 10-дневного исследования Pohjolainen T. и соавт., у 102 больных с острой болью в нижней части спины эффективность нимесулида в дозе 200 мг/с была достоверно выше таковой ибупрофена 1 800 мг/с при лучшей переносимости нимесулида: НР со стороны ЖКТ регистрировались в 7 и 13% случаев соответственно [54]. Более высокий анальгетический эффект нимесулида 200 мг/с в сравнении с напроксеном 1 000 мг/с и плацебо продемонстрирован у 94 больных после проведения артроскопической операции [55] и по сравнению с диклофенаком у 90 больных при лечении острого подагрического артрита [56].

Подтверждена высокая эффективность нимесулида и при лечении хронической боли [57–59].

В 3-месячном сравнительном исследовании P. Lüscher и соавт. [57], включавшем 199 больных ОА, нимесулид в дозе 200 мг/сут был эффективнее этодолака 600 мг/сут: результат лечения оценили как «хороший» или «превосходный» 80% больных, получавших нимесулид, и 68% пациентов, леченных этодолоком. Общее число НР в обеих группах лечения было сопоставимым. В 6-месяч-

ном сравнительном исследовании эффективности и переносимости нимесулида 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 279 больных ОА показана равная эффективность обоих препаратов при лучшей переносимости нимесулида: развитие НР со стороны ЖКТ зафиксировано у 36 и 47% пациентов соответственно ($p < 0,05$) [58]. Аналогичные данные получены в сравнительном исследовании нимесулида 200 мг/сут и напроксена 750 мг/сут у 370 больных ОА при длительном наблюдении (12 мес.). Так, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, а общее число осложнений при использовании нимесулида в сравнении с напроксеном оказалось ниже – 47,5 и 54,5% [59]. Важно отметить, что ни в одном из этих исследований не было зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений.

Отечественные авторы в 4-недельном открытом рандомизированном контролируемом исследовании проводили сравнительную оценку различных доз нимесулида (400 мг/с, 200 мг/с и диклофенака 200 мг/с, 100 мг/с) у 568 больных ранним артритом. Показана сопоставимая эффективность используемых препаратов в указанных суточных дозах при лучшей переносимости нимесулида: на фоне приема препарата в обеих дозировках достоверно реже отмечалось появление множественных эрозий (МЭ – более 10) и язв желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 2 (1,3%) в сравнении с диклофенаком – у 7 (5,9%) больных ($p = 0,042$) [60].

Таким образом, результаты многочисленных научных исследований и большой клинический опыт применения нимесулида свидетельствуют о его высокой анальгетической и противовоспалительной эффективности и хорошей переносимости.

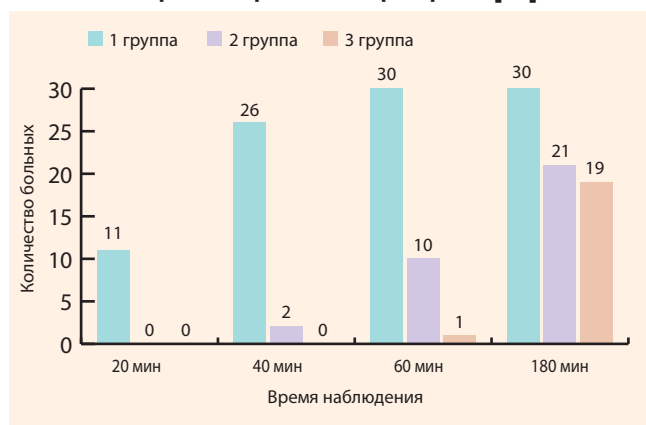
Отечественные клиницисты в течение многих лет используют дженерик нимесулида Нимесил® в виде растворимых гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. Растворимые гранулы способствуют быстрому созданию высокой концентрации препарата в сыворотке крови, обеспечивая более быстрое наступление клинического эффекта по сравнению с таблетированной формой. Так, показано, что максимальная концентрация препарата в сыворотке крови быстрее достигается при использовании гранулированной формы (менее 2 ч) по сравнению с таблетированной (2–3 ч) и свечевой формами (около 4 ч) [16, 61]. Кроме того, подобная лекарственная форма препарата позволяет существенно уменьшить время его взаимодействия со слизистой верхних отделов ЖКТ, снижая риск развития контактного повреждения.

Результаты многочисленных клинических исследований, проведенных отечественными авторами, свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости гранулированного нимесулида (препарат Нимесил®) при лечении острой и хронической боли не только в ревматологической практике, но и в других областях медицины.

В исследованиях В.Г. Барсковой и соавт. показана высокая эффективность и безопасность Нимесила при лечении острого и хронического подагрического артрита [62, 63].

Ф.М. Кудавой и соавт. представлены результаты рандомизированного контролируемого 7-дневного исследо-

Рисунок 1. Количество больных, отметивших уменьшение боли после приема первой дозы препаратов [56]



вания сравнительной оценки скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов гранулированной и таблетированной форм нимесулида и диклофенака натрия у 90 больных с подагрическим артритом. Пациенты были рандомизированы на 3 группы по 30 пациентов в каждой. Больные 1-й группы получали гранулированный нимесулид (Нимесил®) в саше 200 мг/с, 2-й группы – таблетированный нимесулид 200 мг/с, 3-й – диклофенак 150 мг/с. Как видно из рисунка 1, скорость наступления анальгетического эффекта в течение первых 3 ч была выше у обеих форм нимесулида, чем у диклофенака. Однако лишь в 1-й группе 11 (37%) больных отметили уменьшение выраженности боли уже на 20-й мин после приема первой дозы препарата. Через 7 дней терапии приступ подагрического артрита был полностью купирован у 24 (80%) больных 1-й группы, у 11 (36%) – 2-й группы и только у 4 (13%) больных 3-й группы [56]. Следует особо отметить, что ни в одном из этих исследований не было зарегистрировано серьезных НР, несмотря на высокую коморбидность больных подагрой.

Особый интерес представляет открытое рандомизированное 12-недельное исследование по оценке безопасности применения Нимесила у 42 больных РЗ в возрасте от 22 до 73 лет (в основном РА и ОА), имеющих в анамнезе язвы или МЭ (более 10) слизистой желудка и/или ДПК, выявленные при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) за 6 мес. до начала исследования, достоверно возникшие на фоне приема НПВП. Этим больным вначале проводилась стандартная противоязвенная терапия (омепразол 40 мг/с 2–4 нед.), а после рубцевания язвы и эпителизации эрозий при контрольной ЭГДС больные рандомизированно (2 группы) включались в исследование. Подавляющее большинство (не менее 90%) больных обеих групп до включения в исследование получали диклофенак. Больным 1-й группы (n = 22) был назначен Нимесил® 200 мг/с, больные 2-й группы (n = 20) продолжали получать диклофенак 100 мг/с в форме свечей и ранитидин 150 мг/с.

Повторная ЭГДС была проведена у 18 больных каждой группы. Рецидив язвы желудка отмечен у одной больной 1-й группы (5,6%), рецидив НПВП-индуцированных

язв и МЭ – у шести (33,3%) больных 2-й группы (рис. 2). Эффективность лечения обоими препаратами по оценке пациентов была сопоставима. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что Нимесил® может рассматриваться как препарат выбора при необходимости продолжения применения НПВП у пациентов, имеющих в анамнезе НПВП-индуцированные гастропатии [64].

Л.И. Алексеевой и соавт. проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности длительного применения нимесулида (Нимесил®) и парацетамола. В 12-месячное рандомизированное открытое контролируемое исследование было включено 40 больных ОА (средний возраст $66,8 \pm 5,1$ года) с коморбидными состояниями: язвенным анамнезом, АГ, ИБС. Больные были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы (n = 20) получали нимесулид (Нимесил®) 200 мг/с, больные 2-й группы (n = 20) – парацетамол до 3 г/с (по требованию) в сочетании с местным применением геля кетопрофен. Эффективность оценивали по динамике индекса WOMAC один раз в 3 мес. Для оценки безопасности всем больным проводилась ЭГДС до включения в исследование, а затем через 3 и 12 мес. после начала приема препаратов – суточное мониторирование АД (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), а также ультразвуковое доплеровское сканирование (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, исследования клинических и биохимических показателей крови. Результаты исследования продемонстрировали, что нимесулид был эффективнее парацетамола: достоверное уменьшение суммарного индекса WOMAC с $1\ 182,7 \pm 345,9$ до $698,4 \pm 351,1$ [снижение на 41% ($p = 0,000$)] отмечено на фоне приема нимесулида и с $1\ 136,4 \pm 313,8$ до $1\ 031,6 \pm 211,2$ [снижение на 9,2%] – на фоне приема парацетамола. Различия между группами достоверны ($p = 0,0004$).

Общее число НР со стороны ЖКТ было зарегистрировано у 6 (30%) больных 1-й группы и у 9 (45%) – 2-й группы. При этом серьезные НР возникли у одной больной на фоне приема нимесулида – МЭ слизистой желудка и у двух больных на фоне приема парацетамола – эрозивный эзофагит и язва ДПК. У пяти больных из каждой группы отмечалось развитие или дестабилизация АГ. Вместе с тем отрицательной динамики средних значений АД по результатам СМАД не было. У четырех больных 1-й группы отмечалось развитие или ухудшение течения

Рисунок 2. Частота рецидивов язв и множественных эрозий у больных, принимающих нимесулид и диклофенак [64]

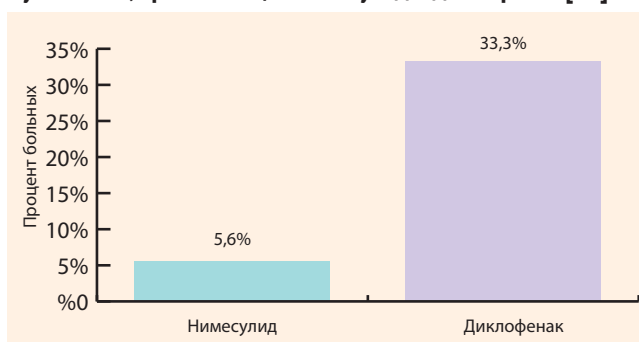


Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей ($M \pm SD$) у больных ревматоидным артритом на фоне лечения нимесулидом и диклофенаком [67]

Показатели	Нимесулид 200 мг/с ($n = 10$)		Диклофенак 100 мг/с ($n = 10$)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Утренняя скованность (мин)	$188,5 \pm 15,6$	$66,1 \pm 8,2^*$	$186,4 \pm 14,9$	$61,5 \pm 9,1^*$
Индекс Ritchie (баллы)	$21,3 \pm 1,2$	$7,8 \pm 0,9^*$	$22,1 \pm 1,1$	$8,1 \pm 0,8^*$
Число воспаленных суставов	$6,2 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,2^*$	$6,1 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2^*$
Индекс Lee (баллы)	$12,3 \pm 1,1$	$6,3 \pm 0,7^*$	$12,9 \pm 1,2$	$5,6 \pm 0,6^*$
СОЭ	$34,6 \pm 2,8$	$18,6 \pm 1,9^*$	$32,6 \pm 2,9$	$17,9 \pm 0,7^*$

* $p < 0,05$.

ишемической болезни сердца (ИБС). Однако следует отметить, что у этих больных имело место неадекватное лечение АГ (в 2 случаях – самостоятельный отказ больных от антигипертензивной терапии). При этом за весь период исследования не было зарегистрировано развития серьезной кардиоваскулярной патологии. Не было выявлено отрицательной динамики, в том числе биохимических показателей, отражающих состояние печени (АСТ, АЛТ, ЩФ) за весь период исследования [65].

Еще в одном исследовании оценивали эффективность и переносимость Нимесила в дозе 200 мг/с в комбинации с симптоматическими медленнодействующими препаратами (СМП): глюкозамина сульфатом или хондроитина сульфатом – у 95 больных ОА (средний возраст $60,05 \pm 9,03$ года). Подавляющее большинство (79) больных имели коморбидные состояния: 64% – АГ (получали амлодипин 5–10 мг/с), 40% – ИБС (Кардиомагнил 75 мг/с, Кардикет-ретард 40 мг/с, статины), 9% – сахарный диабет (Диабетон МВ 30–60 мг/с, Манинил 5–10 мг/с), язвенную болезнь желудка и ДПК в анамнезе (омепразол 20–40 мг/с), 19% – гипо-/гипертиреоз (L-тироксин 50–100 мг/с/Мерказолил 10 мг/с соответственно). Через 14 дней лечения у всех больных наблюдалось статистически значимое уменьшение боли по ВАШ ($p = 0,023$); достоверное улучшение состояния здоровья, оцененное пациентами ($p = 0,00005$) и врачами ($p = 0,019$). Ни у одного больного не было выявлено НР. Авторы подчеркивают, что Нимесил® был эффективен, обладал хорошей переносимостью у больных с выраженной коморбидностью и не вступал в перекрестные реакции с сопутствующими препаратами [66].

В сравнительном исследовании продолжительностью 45 дней с ЭГДС-контролем была изучена эффективность нимесулида (Нимесил®) в дозе 200 мг/с у 45 больных с различными РЗ: по 10 больных РА, реактивным артритом (РеА), АС и 15 больных псориатическим артритом (ПСА). Контрольную группу составили по 10 больным соответствующей нозологией, получавшим диклофенак 100 мг/с. Все больные имели ЖКТ-коморбидность. Авторы более подробно остановились на анализе результатов, полученных при использовании Нимесила в группе больных РА. Для оценки эффективности использовали выраженность

боли в суставах (ВАШ, мм), продолжительность утренней скованности, суставной индекс Ritchie, количество воспаленных суставов, динамику функционального теста Lee, СОЭ. Как видно из *таблицы 1*, эффективность нимесулида была сопоставима с таковой диклофенака. Однако переносимость со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших диклофенак, была хуже: в среднем возникновение гастралгий и изжоги за время наблюдения увеличилось с $4,7 \pm 0,8$ до $8,1 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) и с $6,6 \pm 0,7$ до $7,2 \pm 0,9$ соответственно. У пациентов, принимавших нимесулид, средние значения практически не изменились:

гастралгии – с $4,8 \pm 0,6$ до $4,6 \pm 0,4$, изжога – с $6,2 \pm 0,8$ до $6,3 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Результаты контрольной ЭГДС выявили отрицательную динамику у больных, принимавших диклофенак: обострение язвенной болезни ДПК – у 7,5% больных, появление эрозий в слизистой ДПК – у 5% пациентов. В группах пациентов с другими нозологиями были получены аналогичные данные. По мнению автора, Нимесил® обладает высокой эффективностью и безопасностью применения даже при наличии коморбидности со стороны ЖКТ. К сожалению, автор не представил данные ЖКТ-анамнеза и результаты ЭГДС, проведенной до начала исследования [67].

Р.М. Балабанова и соавт. представили результаты многоцентрового открытого клинического 12-недельного исследования эффективности и переносимости препарата Нимесил® в дозе 200 мг/с, включавшего 52 пациента с РА с длительностью заболевания от 6 мес. до 40 лет. Подавляющее большинство больных (59,6%) было старше 50 лет, 79% имели коморбидные состояния: АГ, ИБС, хронический гастрит, хронический пиелонефрит, мочекаменную болезнь. Исследуемые клинические и лабораторные параметры оценивали через 4, 8 и 12 нед. Исследование полностью завершили 47 пациентов, 5 (9,6%) больных вышли из-под наблюдения из-за развития НР. Уменьшение выраженности суставного синдрома было отмечено уже через 4 нед. лечения. К окончанию исследования была достигнута достоверная положительная динамика всех оцениваемых клинических параметров активности РА (*табл. 2*).

По мнению пациентов и врачей, на фоне приема препарата значительное улучшение отмечено у 23,4%, улучшение – у 70,2% больных; не было эффекта у трех пациентов при неэффективности и ранее назначаемых НПВП: диклофенака, ибупрофена, пироксикама.

Переносимость Нимесила была хорошей у 44,2%, очень хорошей – у 40,4% пациентов. НР, связанные с приемом Нимесила и послужившие поводом для его отмены, были выявлены у четырех пациентов: изжога и гастралгии – у двух, отеки и повышение АД – у одного, снижение диуреза – у одного. Еще у одного пациента препарат был отменен из-за развития пояснично-крестцового радикулита. Абдоминалгии, изжога, миалгии (по одному пациен-

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей ($M \pm m$) у пациентов с ревматоидным артритом, получавших Нимесил® ($n = 47$) [68, 69]

Показатель	Исходно	Через 12 нед.	P
Боль (ВАШ, мм)			
• При ходьбе	55,4 ± 3,4	29,3 ± 3,2	<0,00001
• При подъеме по лестнице	52,3 ± 3,9	30,1 ± 3,6	<0,00001
• В покое	26,6 ± 3,3	12,9 ± 2,7	<0,001
• Ночью	34,5 ± 4,5	13,3 ± 2,9	<0,00001
• При ношении тяжестей	66,1 ± 3,1	36,1 ± 3,9	<0,00001
Скованность (ВАШ, мм)	45,6 ± 4,5	21,1 ± 3,0	<0,00001
Число воспаленных суставов	8,8 ± 0,9	4,6 ± 0,5	<0,0001
Число болезненных суставов	17,1 ± 1,3	11,1 ± 1,3	<0,0001
Индекс Ritchie (баллы)	27,2 ± 2,3	15,2 ± 1,7	<0,00001
Функциональный статус (баллы)	14,8 ± 0,8	9,9 ± 0,9	<0,00001
Нв (г/л)	128,8 ± 2,2	123,7 ± 1,8	>0,03
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	6,8 ± 0,4	6,5 ± 0,3	>0,03
СОЭ (мм/ч)	28 ± 1,8	26,4 ± 1,9	>0,03

ту) были выражены незначительно и не требовали отмены препарата. Серьезных НР не было ни у одного больного. Авторы отметили, что Нимесил® оказывает выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект у больных РА при хорошей переносимости [68, 69].

Еще в одном исследовании оценивали эффективность и переносимость Нимесила в дозе 200 мг/с в комбинации с симптоматическими медленнодействующими препаратами – СМП (глюкозамина сульфат или хондроитина сульфат) у 95 больных ОА (средний возраст 60,05 ± 9,03 года). Через 4 нед. отмечено достоверное уменьшение болезненности суставов при пальпации на 72,6% ($p < 0,001$), припухлости –

на 71,6% ($p < 0,001$), уменьшение продолжительности утренней скованности на 59,4% ($p < 0,001$), улучшение функции суставов (индекс Lee) – на 61% ($p < 0,001$), снижение СОЭ на 55,6% ($p < 0,001$), СРБ – на 40,3%. Эффективность терапии, по мнению 30 (75%) больных, была хорошей и очень хорошей, а с точки зрения 10 (25%) больных, удовлетворительной. По мнению врача, эффективность лечения была хорошей у 35 (87,5%) больных, у 5 (12,5%) – удовлетворительной. Важно отметить, что ни у одного больного не было зарегистрировано НР. Контрольная ЭГДС не выявила патологии верхних отделов ЖКТ [70].

Помимо результатов исследований об эффективности Нимесила при РЗ, имеются данные о положительных результатах при его использовании с анальгетической целью в других областях медицины.

Так, результаты исследования Р.А. Кожахметовой показали, что у 55 больных возрасте от 20 до 23 лет с дорсалгиями через 10 дней приема Нимесила в дозе 200 мг/с отмечалось уменьшение интенсивности боли в спине более чем на 5 баллов, что считается существенным показателем при использовании цифровой рейтинговой шкалы (Numerical Rating Scale – NRS) [71]. По данным А.А. Тимофеева и соавт., Нимесил® был эффективнее индометацина при лечении острого посттравматического артрита височно-нижнечелюстных суставов (у 64 больных) [72]. Высокий анальгетический эффект Нимесила показан в лечении боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава [73] и синдроме хронической тазовой боли у женщин с гинекологической патологией [74].

Таким образом, высокая скорость развития и выраженность анальгетического, противовоспалительного эффекта в сочетании с хорошей переносимостью позволяет использовать Нимесил® при лечении острой и хронической боли и определяет возможность его применения в течение длительного времени, в том числе у больных с сопутствующей патологией ЖКТ и ССС.



ЛИТЕРАТУРА

- Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium Medicum*, 2009, 11 (2): 50-55.
- Пеннер В.А., Нишкумай О.И., Скоробогатова О.В. Боль в спине при остеопорозе: диагностика и лечение. *Украинский ревматологический журнал*, 2013, 3(53): 41-44.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(3): 247-65.
- Autokarala I, Kwoh CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*, 2016 Feb, 75(2): 390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.
- Haugen IK, Boyesen P, Slatowsky-Chritensen B, et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012 Mar, 71(3): 345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028. Epub 2011 Oct 11.
- Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2016 Mar, 75(3): 566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345. Epub 2015 Aug 26.
- Clark JD. Chronic pain prevalence and analgesic prescription in a general medical population. *J. Pain Sump. Manag.*, 2002, 23: 131-37.
- Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Изд. «Алмаз», 2006, 88 с.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *ПМЖ*, 2001, 9(7-8): 265-70.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2015. 36 с.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *ПМЖ*, 2001, 15: 6-8.
- Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J. Pharmac. Pharmacol.*, 2000, 52: 467-86.
- Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and applications. *Drugs of Today*, 2001, 37 (Suppl. B): 3-7.
- Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*, 2006 Jun, 22(6): 1161-70.
- Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein J.R., Botting R.M., William Harvey Press. 2001: 524-540.
- Bunczak-Reeh MA, Hargreaves KM. Effect on inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endodontics*, 1998, 24: 822-24.
- Garcia-Nieto B, Perez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatol.*, 1999, 38(Suppl): 14-18.
- Famey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition.

- tion de nimesulide: an overview. *Inflamm. Res.*, 1997, 46: 437-46.
19. Benett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2000, 1: 277-86.
 20. Cullen L, Kelly L, Connor SQ, Fitzgerald DJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 287: 578-82.
 21. Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, Kankaanranta H, Sarna S, Moilanen E. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104: 17-21.
 22. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*, 2008, 15: 278-83.
 23. Mikhherjee P, Rachita C, Aisen PS, Pasineti GM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin. Exp. Rheum.*, 2001, 19, 1(suppl. 22): 7-11.
 24. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs* 1993, 46(suppl. 1): 34-39.
 25. Marfei Facino R, Carini V, Aldini G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs*, 1993, 46(suppl. 1): 15-21.
 26. Bianchi M, Brogini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*, 2007, 61: 1270-77.
 27. Shan AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. *Rheumatol*, 1999, 38 (Suppl.): 19-23.
 28. Bennet A. Clinical importance of the multifactorial actions of nimesulide. *Drugs Today*, 2001, 37(suppl. B): 9-14.
 29. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs*, 2003, 63(Suppl. 1): 9-22.
 30. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anest Analg*, 2007, 104: 949-54.
 31. Vellani V, Franchi S, Prandini M et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J Pain Res*, 2013, 6: 111-20.
 32. Pochobradsky MG, Mele G, Beretta A. Postmarketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1991, 17: 197-204.
 33. Каратеев А.Е. Гастроудуodenальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой. *Тер. Архив*, 2005, 5: 69-72.
 34. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нimesулида в реальной клинической практике. *РМЖ*, 2009, 17 (21): 1466-72.
 35. Porto A, Almeida H, Cunha MJ, Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritis patients. *Eur. J. Rheum. Inflamm.*, 1994, 14: 33-38.
 36. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int. J. Clin. Pract. (Suppl.)*, 2004, 144: 27-32.
 37. Bjarnason I, Thjodleissson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology*, 1999, 38(suppl. 1): 24-32.
 38. Fusetti G, Magni E, Armandola MC. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs*, 1993, 46(suppl. 1): 277-80.
 39. Mele G, Memeo A, Mellesi L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch. Med. Interna*, 1992, 44: 213-21.
 40. Mattia C, Ciarcia S, Muchindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med*, 2010 Aug, 101(4): 285-93.
 41. Чичасова Н.В., Имамметдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. *Лечащий врач*, 2008, 4: 75-8.
 42. Низовцева О.А. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с А.Г. Трудный пациент, 2008, 6(4): 31-4.
 43. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 4: 87-91.
 44. Boesterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, 128(suppl.): 30-36.
 45. Boesterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Safety*, 2002, 25: 633-648.
 46. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 2003, 327: 18-22.
 47. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium Medicum*, 2007, 9: 60-4.
 48. Leone R, Conforti A, Chiotto E et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55: 151-54.
 49. Warrington SJ, Ravic M, Dawney A. Renal and general tolerability of repeated doses of nimesulide in normal subjects. *Drugs*, 1993, 46(Suppl. 1): 263-69.
 50. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ*, 2006, 14(25): 1769-77.
 51. Senna GE, Passalacqua G, Dama A et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 35(10): 393-96.
 52. Kullich WC, Niksic F, Clein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: A pilot clinical study. *IJCP Supplement*, 2002, July, 128: 24-29.
 53. Wober W, Rahlf S, Buchl N et al. Comparative efficacy and safety on the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int. J. Clin. Pract.*, 1998, 52(3): 169-75.
 54. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*, 2000, 25(12): 1579-85.
 55. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain*, 2007, 23(7): 565-70.
 56. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. *Научно-практическая ревматология*, 2008, 1: 55-9.
 57. Lucker P, Pawlowski C, Friedrich I et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1994, 14(2): 29-38.
 58. Husskisson E, Macciocchi A, Rahlfs V et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr. Ther. Res.*, 1999, 60: 253-65.
 59. Krieger W, Korff K, Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*, 2001, 55(8): 510-14.
 60. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и соавт. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое исследование высоких и средних терапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите). *РМЖ*, 2006, 25: 1805.
 61. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm*, 1998, 35(4): 247-74.
 62. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесила) у больных подагрическим артритом. *Клиническая медицина*, 2004, 12(82): 49-54.
 63. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. *Терапевтический архив*, 2003, 5(75): 60.
 64. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудуodenальная переносимость нимесулида (нимесил Berlin Chemie) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 1: 36-39.
 65. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и соавт. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*, 2009, 4: 64-72.
 66. Черных Т.М., Ахматова Е.В. Остеоартроз в реальной клинической практике: проблема боли и воспаления. *Consilium medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)*, 2012, 1: 49-53.
 67. Матчанов С.Х. Применение нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид в ревматологической практике. *Juvenis Scientia*, 2016, 2: 60-62.
 68. Балабанова Р.М. Эффективность и переносимость нимесила – растворимой формы нимесулида – при ревматоидном артрите (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*, 2002, 1: 60-61.
 69. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и соавт. Эффективность Нимесулида при ревматоидном артрите. *Фарматека*, 2004, 7: 55-8.
 70. Прихода И.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием нимесила и курантила у больных с первичным остеоартрозом. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*, 2008, 5: 108-11.
 71. Кожухметова Р.А. Оценка эффективности применения нимесулида у пациентов молодого возраста с дорсалгиями, вызванными клинической манифестацией остеохондроза позвоночника. *Наука и здравоохранение*, 2014, 5: 73-75.
 72. Тимофеев А.А., Максимича С.В. Применение препарата «нимесил» при лечении острых артритов височно-нижнечелюстных суставов. *Современная стоматология*, 2012, 4(63): 90.
 73. Максимовская Л.Н., Фокина Н.М., Дудник Е.Н. К вопросу о купировании боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Трудный пациент*, 2012, 10(5): 18-20.
 74. Резниченко Г.И., Потебня В.Ю., Плотникова В.М., Белай И.М. Применение нимесила в лечении женщин с синдромом хронической тазовой боли при гинекологической патологии. *Здоровье женщины*, 2013, 9(85): 103.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей летальности и развития тяжелых осложнений. Современный ИЭ представляет собой полиэтиологическое заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно. При этом серьезными преградами, стоящими на пути эффективной антимикробной терапии, являются как нарастающая резистентность возбудителей ИЭ к антибиотикам, так и увеличивающаяся этиологическая роль инфекционных агентов, ранее встречавшихся очень редко. Своевременное информирование врачей о современных методах лечения ИЭ имеет большое практическое значение. В настоящей статье представлены основные принципы лечения и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества 2015 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, антибактериальная терапия, резистентность к антибиотикам.

B. BELOV, MD, G.M. TARASOVA, PhD in medicine

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

INFECTIOUS ENDOCARDITIS. MODERN APPROACHES TO THERAPY AND PREVENTION

The problem of infectious endocarditis (IE) continues to be relevant because of the high mortality rates and the development of severe complications. The modern IE is a polyetiologic disease, the emergence and development of which can be attributed to an extremely extensive list enlarged almost every year. At the same time, the growing resistance of IE to antibiotics, as well as the increasing etiologic role of infectious agents that recently were very rare become serious barriers to effective antimicrobial therapy. The timely information of doctors about modern methods of IE treatment is of great practical importance. This article introduces the basic principles of treatment and prevention of from, taking into account the latest recommendations of European Cardiac Society experts in 2015.

Keywords: Infectious endocarditis, antibacterial therapy, antibiotic resistance.

Несмотря на достигнутый прогресс в ранней диагностике и лечении, инфекционный эндокардит (ИЭ) в современных условиях по-прежнему характеризуется тяжелыми осложнениями и высоким уровнем смертности. Чрезвычайная актуальность этой проблемы обуславливает пристальное внимание к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций, многие из которых за последнее время опубликовали как первичные, так и обновленные варианты рекомендаций, где подробно освещены основные положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики ИЭ и его осложнений. Материалы этих рекомендаций представляют несомненный интерес как для научных работников, так и для практических врачей, занимающихся терапией больных ИЭ.

В настоящей статье будут рассмотрены основные подходы к лечению и профилактике ИЭ с учетом данных, изложенных в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology-ESC) 2015 г. [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед.) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. В рамках ИЭ функ-

ции факторов естественной антиинфекционной защиты макроорганизма существенно снижены. Этот факт обуславливает необходимость применения бактерицидных антибиотиков, преимущества которых над препаратами, обладающими бактериостатическим действием, были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке (последнее особенно актуально при ИЭ клапанных протезов – ИЭКП) требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии. Одним из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотику, т.е. возбудитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому действию. Подобное «ускользание» киллингового эффекта антибиотика может быть причиной возобновления роста возбудителя после прекращения терапии, что ведет к развитию рецидива болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия.

Экспертами ESC сформулированы 6 новых положений, ранее не фигурировавших в рекомендациях.

А. Аминогликозиды больше не применяют для лечения стафилококкового ИЭ нативных (естественных) клапанов (ИЭНК), поскольку их преимущества при данной форме не доказаны. При необходимости назначения суточную дозу аминогликозидов вводят однократно с целью снижения нефротоксичности.

Б. Рифампицин назначают только при ИЭКП или поражении иных внутрисердечных приспособлений через 3–5 дней от начала эффективной антибактериальной терапии. Это обусловлено возможным антагонистическим действием комбинации антибиотиков с рифампицином в отношении планктонных/репликативных форм бактерий, синергизмом против неактивных форм бактерий внутри биопленок и предупреждением формирования рифампицин-устойчивых штаммов.

В. Даптомицин и фосфомицин рекомендуются для лечения стафилококкового ИЭ, а нетилмицин – для ИЭ, вызванного оральными или кишечными стрептококками, однако эти схемы рассматриваются в качестве альтернативы, поскольку упомянутые препараты могут быть недоступными для всех европейских стран. Даптомицин вводят в высоких дозах (≥ 10 мг/кг/сут) в сочетании со вторым антибиотиком с целью повышения активности и предупреждения резистентности.

Г. В настоящих рекомендациях учтены только опубликованные данные по эффективности антибиотиков, полученные в клинических испытаниях и когортных исследованиях, включавших больных с ИЭ или, при отсутствии последнего, с бактериемией. Результаты, полученные на экспериментальных моделях эндокардита, в большинстве случаев во внимание не принимались.

Д. Комитет экспертов ESC по-прежнему использовал контрольные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов, но не Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности, т.к. большинство данных по эндокардиту взяты из исследований, применявших первое.

Е. Хотя по большинству схем антибиотикотерапии достигнут консенсус, оптимальное лечение стафилококкового ИЭ и подходы к эмпирической терапии заболевания по-прежнему остаются предметом обсуждения.

Антибактериальная терапия

ИЭ, вызванный пенициллиночувствительными оральными стрептококками и группой Streptococcus bovis

Рекомендуемые схемы лечения ИЭ, вызванного стрептококками, чувствительными к пенициллину (МПК $\leq 0,125$ мг/л), представлены в таблице 1. Прогнозируемая частота излечения в этой группе больных превышает 95%. В неосложненных случаях возможно проведение краткосрочного 2-недельного курса лечения пенициллином или цефтриаксоном в сочетании с гентамицином или нетилмицином. У больных с нормальной функцией почек суточную дозу гентамицина или нетилмицина вводят однократно. При аллергии на бета-лактамы и невозможности десенсибилизации назначают ванкомицин. В качестве альтернативы рассматривается тейкопланин в нагрузочных дозах, составляющих 6 мг/кг каждые 12 ч в течение трех дней с последующим снижением до 6 мг/кг/сут. Однако эффективность тейкопланина при стрептококковом и энтерококковом ИЭ оценивали только по данным небольшого числа ретроспективных исследований.

ИЭ, вызванный пенициллиноустойчивыми оральными стрептококками и группой Streptococcus bovis.

Пенициллиноустойчивые оральные стрептококки классифицируются как умеренно устойчивые (МПК 0,25–2 мг/л) и полностью устойчивые (МПК ≥ 4 мг/л). В некоторых руководствах в качестве показателя полной устойчивости рассматривается МПК $> 0,5$ мг/л. Частота умеренно и полностью устойчивых *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis* превышает 30%. Напротив, 99% штаммов кишечных стрептококков остаются чувствительными к пенициллину.

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед.) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам

Рекомендации по лечению ИЭ, вызванного пенициллиноустойчивыми стрептококками, основаны на ретроспективных исследованиях. По объединенным данным четырех работ, включавших 60 больных, 47 из них (68%) были пролечены пенициллином или цефтриаксоном, преимущественно в сочетании с аминогликозидами, некоторые – клиндамицином или аминогликозидами в качестве монотерапии. В большинстве случаев МПК пенициллина составляли ≥ 1 мг/мл. 50 больных (83%) были излечены, 10 (17%) умерли. Смерть была связана не с резистентностью, а с фоновым состоянием больных. Исходы лечения при ИЭНК и ИЭКП были идентичными. Следовательно, антибактериальная терапия для пенициллиноустойчивых и пенициллиночувствительных оральных стрептококков является качественно схожей (табл. 1). Однако в случаях устойчивости к пенициллину аминогликозиды следует назначать как минимум на 2 недели, при этом краткосрочные схемы лечения бета-лактамами не рекомендуются. При наличии высокоустойчивых штаммов (МПК ≥ 4 мг/мл) предпочтение отдается ванкомицину в сочетании с аминогликозидами. Опыт применения даптомицина крайне ограничен.

Следует отметить, что требование мониторинга сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащенность отечественных стационаров общего профиля. Поэтому, исходя из практических соображений, может быть оправдана прерывистая схема применения гентамицина. Препарат назначают в течение 7–10 дней с последующим 5–7-дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, а затем проводят повторный курс в тех же дозах.

ИЭ, вызванный Streptococcus pneumoniae, бета-гемолитическими стрептококками групп A, B, C и G

В связи с активным внедрением антибиотиков частота ИЭ, вызванного *S. pneumoniae*, существенно снизилась. Однако его развитие возможно в ассоциации с менингитом (до 30% случаев), что требует пристального внимания в условиях нарастающей резистентности пневмококков к пенициллину. При наличии пенициллиночувствительных

штаммов (МПК $\leq 0,06$ мг/л) терапия аналогична таковой для оральных стрептококков (табл. 1), исключая 2-недельные курсы, эффективность которых официально не изучена. Аналогичные схемы применяют для штаммов с умеренной (МПК 0,125–2 мг/л) и полной резистентностью (МПК ≥ 4 мг/л), исключая менингит, хотя при резистент-

ных штаммах некоторые авторы рекомендуют проводить терапию цефалоспоридами в более высоких дозах или ванкомицином. При наличии менингита пенициллин не назначают из-за его плохого проникновения в спинномозговую жидкость, а применяют цефтриаксон или цефотаксим в отдельности или в сочетании с ванкомицином в

Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *Streptococcus bovis*

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к пенициллину (МПК $\leq 0,125$ мг/л)			
Стандартная схема			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефтриаксон	12–18 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ²⁾ Пенициллин G 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в 4–6 введений Ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4	Преимущественно для больных старше 65 лет или с нарушением функции почек либо VIII пары черепно-мозговых нервов Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
Стандартная схема, 2-недельный курс			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефтриаксон плюс гентамицин ²⁾ или нетилмицин	12–18 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение 4–5 мг/кг/сут в/в в 1 введение Педиатрические дозы: ¹⁾ Пенициллин G, ампициллин и цефтриаксон – см. выше гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 или 3 введения	2	Только для больных с неосложненным ИЭНК и нормальной функцией почек
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин ³⁾	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введениях	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
Штаммы, умеренно устойчивые к пенициллину (МПК $\leq 0,25$ – 2 мг/л)			
Стандартная схема			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефазолин, или цефтриаксон плюс гентамицин ³⁾	24 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 6–8 г/сут в/в или в/м в 3 введения 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4 4 4 4 2	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин ⁴⁾ плюс гентамицин ³⁾	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ²⁾ как указано выше	4 2	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения

¹⁾ Педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. – ²⁾ Необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в неделю. – ³⁾ При назначении однократной суточной дозы исходная («преддозная») концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а «постдозная» (через 1 ч после введения) – 10–12 мг/л. – ⁴⁾ Суточная доза ванкомицина не должна превышать 2 г.

зависимости от уровня антибиотикорезистентности возбудителя.

ИЭ, вызванный гемолитическими стрептококками А, В, С и G, включая группу *Strep. anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*), встречается относительно редко. Стрептококки группы А одинаково чувствительны к бета-лактамам, в то время как представители других серогрупп могут быть устойчивыми в различной степени. ИЭ, вызванный стрептококками группы В, ранее часто развивался у женщин в перинатальном периоде, в настоящее время он может поражать различные категории взрослых пациентов, особенно пожилых. Стрептококки групп В, С, G и *Strep. anginosus* в рамках ИЭ могут быть причиной абсцессов, требующих оперативного вмешательства. Смертность при ИЭКП, вызванном стрептококком группы В, очень высока, поэтому в данных случаях рекомендуется хирургическое лечение. Схемы антибактериальной терапии аналогичны таковым для оральных стрептококков. Краткосрочные курсы лечения не рекомендуются. Гентамицин целесообразно назначать в течение 2 недель или по прерывистой схеме (см. выше).

ИЭ, вызванный Granulicatella и Abiotrophia, m. e. разновидностями стрептококков с измененными питательными потребностями (nutritionally)

Данная форма ИЭ характеризуется длительным развертыванием клинической симптоматики, формированием крупных вегетаций (>10 мм), высокой частотой осложнений и необходимостью протезирования пораженного клапана в 50% случаев, что, вероятно, обусловлено задержкой в диагнозе и лечении. Рекомендуемые схемы антибиотикотерапии включают 6-недельные курсы пенициллина G, цефтриаксона или ванкомицина в сочетании с аминогликозидами как минимум в течение первых 2 недель.

ИЭ, вызванный St. aureus и коагулазонегативными стафилококками (КоНС)

St. aureus – ИЭ отличается остротой течения и выраженным деструктивным процессом в клапанах, в то время как при КоНС-ИЭ развертывание клинической картины более затянато во времени. В таблице 2 представлены рекомендации по лечению ИЭНК и ИЭКП, вызванных как метициллиночувствительными (MSSA), так и метициллинорезистентными (MRSA) штаммами *St. aureus* и КоНС. Как отмечалось выше, применение аминогликозидов при стафилококковом ИЭНК не рекомендуется. Краткосрочная (2 недели) и пероральная терапия целесообразны для неосложненного правостороннего MSSA-ИЭ, но эти схемы не применимы для левосторонних форм. При аллергии к пенициллину у больных MSSA-ИЭ следует попытаться провести десенсибилизацию, поскольку в этих случаях ванкомицин является недостаточной альтернативой. При невозможности назначения бета-лактамов целесообразно применить даптомицин в сочетании с другим антистафилококковым препаратом с целью повышения активности и предотвращения резистентности. Некоторые эксперты рекомендуют сочетание

ко-тримоксазола в высоких дозах с клиндамицином как альтернативу для *S. aureus*-ИЭ. При ИЭКП, вызванном *S. aureus*, отмечается высокая летальность (до 45%), что может потребовать раннего репротезирования клапанов. Отличительными особенностями терапии данной формы ИЭ являются удлинение продолжительности курса лечения антибиотиками, добавление аминогликозидов и назначение рифампицина через 3–5 дней от начала эффективной терапии, т. е. после того, как бактериемия будет ликвидирована (обоснование – см. раздел 1). Добавление рифампицина к терапии стафилококкового ИЭ рассматривается как стандартная практика, хотя уровень доказательности недостаточен. При этом лечение может сопровождаться ростом микробной резистентности, развитием гепатотоксичности и нежелательных лекарственных взаимодействий.

ИЭ, вызванный метициллинорезистентными и ванкомицинорезистентными стафилококками

MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам, кроме ванкомицина. В последние годы от больных с тяжелыми инфекциями были выделены штаммы *S. aureus* с высокой устойчивостью к ванкомицину, что потребовало новых подходов к терапии. В этом отношении представляет интерес липопептидный антибиотик даптомицин, применение которого для лечения *S. aureus*-бактериемии и правостороннего ИЭ было одобрено ранее. Как показали когортные исследования, включавшие больных со *St. aureus*-ИЭ и КоНС-ИЭ, даптомицин был по меньшей мере так же эффективен, как и ванкомицин. Для предотвращения дальнейшего нарастания резистентности у больных ИЭНК даптомицин назначают в высоких дозах (≥10 мг/кг) в сочетании с бета-лактамами или фосфомицином. По мнению большинства экспертов, такое сочетание повышает связывание даптомицина с клеточной стенкой бактерий путем снижения положительного поверхностного потенциала. При ИЭКП показано назначение даптомицина в сочетании с гентамицином и рифампицином. Другие варианты включают фосфомицин + имипенем, новые бета-лактамы (цефтаролин) с лучшей аффинностью к пенициллин-связывающему белку (ПСБ) 2а, хинупристин-дальфопристин ± бета-лактамы, ванкомицин + бета-лактамы, а также ко-тримоксазол в высоких дозах + клиндамицин. Однако такие случаи требуют совместной курации больного со специалистом по инфекционным болезням.

ИЭ, вызванный энтерококками

Энтерококковый ИЭ вызывается главным образом *E. faecalis* (90% случаев), значительно реже – *E. faecium* (5%) и другими видами. При лечении этой формы ИЭ следует учитывать два обстоятельства. Во-первых, энтерококки высокоустойчивы к антибиотическому киллингу и их эрадикация требует синергичной бактерицидной комбинации двух ингибиторов клеточной стенки (ампициллин + цефтриаксон с односторонней ингибцией комплементарных ПСБ) или сочетания ингибитора клеточной стенки с аминогликозидом (табл. 3). Во-вторых, они могут

Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Нативные клапаны, MSSA			
Стандартная схема			
Оксациллин, или цефазолин ¹⁾ или цефотаксим ¹⁾	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6–8 г/сут в/в в 3 введения 6 г/сут в/в в 3 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефазолин 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения Цефотаксим 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения	4–6	
Альтернативная схема			
Ко-тримоксазол ³⁾ плюс клиндамицин	Сульфаметоксазол 4 800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут в/в в 4–6 введений 1 800 мг/сут в/в в 3 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Сульфаметоксазол 60 мг/кг/сут и триметоприм 12 мг/кг/сут в/в в 2 введения Клиндамицин 40 мг/кг/сут в/в в 3 введения	1-я нед. – в/в, 2–6 нед. внутрь 1	Только для <i>S. aureus</i>
При аллергии к бета-лактамам или MRSA			
Ванкомицин ⁴⁾	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения	4–6	
Альтернативные схемы			
Далтомицин ³⁾	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение	4–6	Далтомицин превосходит ванкомицин при MSSA- и MRSA-бактериемии при МПК ванкомицина > 1 мг/мл
Ко-тримоксазол плюс клиндамицин	Сульфаметоксазол 4 800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут в/в в 4–6 введений 1 800 мг/сут в/в в 3 введения	1-я нед. – в/в, 2–6 нед. внутрь 1	Только для <i>S. aureus</i>
Клапанные протезы, MSSA			
Оксациллин, или цефазолин ¹⁾ или цефотаксим ¹⁾ плюс рифампицин плюс гентамицин ⁴⁾	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6–8 г/сут в/в в 3 введения 6 г/сут в/в в 3 введения 900–1 200 мг/сут в/в в 2–3 введения или внутрь в 2–3 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1–2 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Рифампицин 20 мг/кг/сут в/в в 3 введения или внутрь в 3 приема, остальное, как указано выше	≥6 ≥6 ≥6 ≥6 2	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через 3–5 дней от начала терапии бета-лактамами и гентамицином
При аллергии к бета-лактамам или MRSA			
Ванкомицин плюс рифампицин плюс гентамицин ⁴⁾	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения 900–1 200 мг/сут в/в в 2–3 введения или внутрь в 2–3 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1–2 введения Педиатрические дозы: ²⁾ как указано выше	≥6 ≥6 2	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином

¹⁾ Для больных с аллергией на пенициллин, но при отсутствии анафилактических реакций. – ²⁾ Педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. – ³⁾ Целесообразно добавление оксациллина (12 г/сут в/в в 4–6 введений) или фосфомидина 8 г/сут в/в в 4 введения. – ⁴⁾ При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения (табл. 1).

Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (для резистентных штаммов – см. ^{1), 2), 3)})			
Ампициллин плюс гентамицин ⁴⁾	200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ⁶⁾ Ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения	4–6 2–6 ⁵⁾	6-недельные курсы рекомендуются для больных с давностью заболевания более 3 мес. или для ИЭКП
Ампициллин плюс цефтриаксон	200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 4 г/сут в/в или в/м в 2 введения Педиатрические дозы: ⁴⁾ ампициллин – см. выше цефтриаксон 100 мг/кг каждые 12 ч в/в или в/м	6 6	Данная схема активна против штаммов <i>E. faecalis</i> с наличием или отсутствием HLAR ⁵⁾ ; она же является схемой выбора для HLAR(+) <i>E. faecalis</i> -ИЭ Эта схема неактивна против <i>E. faecium</i>
Ванкомицин плюс гентамицин	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ²⁾ Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения Гентамицин – см. выше	6 6	

¹⁾ Высокая резистентность к гентамицину (МПК > 500 мг/л): при чувствительности к стрептомицину применяют последний в дозе 15 мг/кг/сут в 2 введения. – ²⁾ Устойчивость к бета-лактамам: а) продукция бета-лактамаз – заменить ампициллин на ампициллин/сульбактам, б) при модификации ПСБ 5 – схемы с ванкомицином. – ³⁾ Полирезистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину предполагает следующие альтернативы: а) даптомицин 10 мг/кг/сут + ампициллин 20 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, б) линезолид 1 200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приема в течение ≥ 8 нед. (необходим мониторинг функции костного мозга), в) хинупристин/далфопристин 3 x 7,5 мг/кг/сут в течение ≥ 8 нед (не активен против *E. faecalis*), г) для иных сочетаний (даптомицин + эртапенем или цефтаролин) показана консультация специалиста по инфекционным болезням. – ⁴⁾ При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения (табл. 1). ⁵⁾ Некоторые эксперты рекомендуют применение HLAR – high level aminoglycoside resistance – высокий уровень устойчивости к аминогликозидам.

быть устойчивы ко многим препаратам, включая аминогликозиды, бета-лактамы (путем модификации ПСБ 5 и иногда – синтеза бета-лактамаз) и ванкомицин. При наличии штаммов, чувствительных к пенициллину (МПК ≤ 8 мг/мл), лечение проводят пенициллином G или ампициллином в сочетании с гентамицином. Ампициллин более предпочтителен, поскольку его МПК в 2–4 раза меньше. Устойчивость к гентамицину – частое явление как для *E. faecalis*, так и для *E. faecium*. При МПК аминогликозидов > 500 мг/мл происходит потеря бактерицидного синергизма с ингибиторами клеточной стенки. В подобных случаях может сохраняться активность к стрептомицину, и последний рассматривают в качестве приемлемой альтернативы.

В последние годы в нескольких когортных исследованиях, включавших сотни больных, было показано, что сочетанное применение ампициллина и цефтриаксона при *E. faecalis*-ИЭ аналогично по эффективности комбинации ампициллин + гентамицин. К тому же рекомендуемое в настоящее время однократное введение суточной дозы гентамицина позволяет сократить курс лечения последним с 4–6 до 2 недель, тем самым снижая показатели нефротоксичности до очень низких уровней.

Резистентность к бета-лактамам и ванкомицину наблюдается главным образом у *E. faecium*. Поскольку двойная резистентность – явление редкое, бета-лактамы могут быть применены при ванкомицин-устойчивых штаммах, и наоборот. Различные результаты были получены при лечении хинупристином-далфопристином (не активен против *E.*

faecalis), линезолидом, даптомицином (в сочетании с ампициллином, эртапенемом или цефтаролином) и тигециклином. В этих ситуациях опять-таки необходима консультация специалиста по инфекционным болезням.

ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями

НАСЕК-группа. К этой группе относят грамотрицательные палочки (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* и *K. denitrificans*), которые требуют особых условий культивирования. По этой причине сотрудники микробиологической лаборатории должны быть проинформированы о предполагаемом наличии такого возбудителя ИЭ у конкретного больного. Учитывая медленный рост на средах, интерпретация стандартных тестов по определению МПК этих бактерий может быть затруднена. Поскольку некоторые бациллы группы НАСЕК продуцируют β-лактамазы, они являются устойчивыми к пенициллинам, но сохраняют чувствительность к цефалоспорином третьего поколения и фторхинолонам. Стандартная схема терапии – цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 (ИЭНК) или 6 (ИЭПК) недель. При отсутствии синтеза β-лактамаз применяют комбинацию ампициллина (12 г/сут в/в в 4–6 введений) с гентамицином (3 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения) в течение 4 недель. Возможно применение цiproфлоксацина (800–1 200 мг/сут в/в в 2–3 введения или 1 500 мг/сут внутрь в 2 приема), однако эта схема является менее изученной.

Таблица 4. Методы исследования при ИЗОГ

Возбудитель	Диагностические процедуры
<i>Brucella</i> spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР ¹⁾ хирургического материала
<i>Coxiella burnetti</i>	Серология (IgG фазы 1 > 1: 800); культура ткани, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Bartonella</i> spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Tropheryma whippelii</i>	Гистология и ПЦР хирургического материала
<i>Mycoplasma</i> spp.	Серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Legionella</i> spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Грибы	Культура крови, серология и ПЦР хирургического материала

¹⁾ ПЦР – полимеразная цепная реакция.

ИЭ, вызванный бактериями, не относящимися к группе НАСЕК. Международное общество специалистов по эндокардиту (МОСЭ) сообщило о 49/2761 (1,8%) случаях ИЭ, вызванных грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК. Тактика курации включает раннее хирургическое лечение и длительную (>6 недель) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, иногда с дополнительным назначением фторхиноло-

нов или ко-тримоксазола. Могут быть полезными бактерицидные тесты *in vitro* и контроль сывороточной концентрации антибиотиков. Из-за редкости и тяжести течения эти формы ИЭ следует курировать с участием специалиста по инфекционным болезням.

ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЗОГ)

При развитии ИЗОГ (31% всех случаев ИЭ) очень часто возникают существенные диагностические и терапевтические проблемы, что значительно влияет на результаты лечения. Ведущая причина ИЗОГ – назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру. Все более распространенным явлением становится инфицирование редкими микроорганизмами, требующими для их идентификации специального оборудования и выполнения специфических серологических методик (табл. 4). Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в таблице 5.

При грибковом ИЭ, вызванном *Candida* spp., рекомендуется назначение липосомального амфотерицина В в сочетании с флюцитозином или эхинокандином (каспофунгином) в высоких дозах. Для *Aspergillus*-ИЭ препаратом выбора является вориконазол; некоторые эксперты рекомендуют сочетать его с эхинокандином или амфотерицином В. Следует отметить, что при грибковом ИЭ в подавляющем большинстве случаев польза медикаментозного лечения невысока и обычно требуется кардиохирургическая операция. В послеоперационном периоде

Таблица 5. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями

Возбудитель	Терапия ^{a)}	Исходы лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут плюс Ко-тримоксазол 960 мг/12 ч плюс Рифампицин 300–600 мг/сут внутрь в течение ≥ 3–6 мес.	Лечение является успешным при достижении титра антител < 1 : 60 Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин в течение первых 3 недель
<i>Coxiella burnetti</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин ^{b)} 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения > 18 мес.)	Лечение является успешным при титре IgG I противофазы < 1 : 200, а титров IgA и IgM < 1 : 50
<i>Bartonella</i> spp. ^{c)}	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 4 нед. плюс гентамицин 3 мг/сут в/в в течение 2 нед.	Ожидаемый успех лечения составляет ≥ 90%
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или внутрь в течение ≥ 6 нед. или кларитромицин 500 мг/12 ч в/в в течение 2 нед., затем внутрь в течение 4 нед. плюс рифампицин 300–1 200 мг/сут	Оптимальное лечение не известно
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин ^{d)} (500 мг/12 ч) в/в или внутрь в течение ≥ 6 мес.	Оптимальное лечение не известно
<i>Tropheryma whippelii</i> ^{e)} (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин 200–600 мг/сут с внутрь в течение ≥ 18 месяцев	Длительная терапия, оптимальная продолжительность не известна

^{a)} Ввиду отсутствия крупных исследований, оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, не известна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням. – ^{b)} Сочетание доксициклина с гидроксихлорохином по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином. – ^{c)} Сообщают о нескольких терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в в сочетании с гентамицином или нетилимицином. Дозы аналогичны таковым при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (табл. 1, 3). – ^{d)} Фторхинолоны 2-го поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей – *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp. – ^{e)} Лечение ИЭ Уиппла остается только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приема внутрь. Альтернативная терапия – цефтриаксон 2 г/сут или пенициллин G 12 млн ЕД в 6 введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут в/в в течение 2–4 нед. с последующим приемом ко-тримоксазола 1 600 мг/сут в 2 приема. Триметоприм не активен против *Tropheryma whippelii*. Сообщают об успешном длительном (> 1 года) лечении ко-тримоксазолом.

продолжают длительную (иногда – пожизненную) терапию флуконазолом (*Candida*-ИЭ) или вориконазолом (*Aspergillus*-ИЭ).

Эмпирическая терапия ИЭ

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) антибактериальная терапия назначается эмпирически сразу же после 3-кратного (с интервалом 0,5–1 час) взятия крови из вены для исследования на гемокультуру. Выбор схемы для эмпирического лечения основывается на следующих обстоятельствах:

- получал ли больной предшествующую антибиотикотерапию;
- поражение нативных клапанов или клапанных протезов, в последнем случае уточняют сроки проведения операции (ранний или поздний ИЭПК);
- место приобретения инфекции (внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи ИЭ), а также данные по локальной распространенности антибиотикорезистентных штаммов и возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;
- при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксациллина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями летальности

Таблица 6. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации патогена)

Антибиотик	Доза и путь введения
Внебольничный ИЭНК или поздний (≥12 мес.) ИЭПК	
Ампициллин, или оксациллин, или цефазолин плюс гентамицин	12 г/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 4–6 введений 8–10 г/сут в 3–4 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение
При непереносимости бета-лактамов	
Ванкомицин плюс гентамицин	30–60 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2–3 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение
Ранний ИЭПК (< 12 мес. после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ	
Ванкомицин ^{а)} плюс гентамицин плюс рифампицин ^{б)}	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение 900–1200 мг в/в или внутрь в 2–3 введения

^{а)} При ИЭ, ассоциированном с оказанием медицинской помощи, в регионах, где распространенность MRSA-инфекций превышает 5%, некоторые эксперты рекомендуют сочетание ванкомицина с оксациллином до получения информации о возбудителе. – ^{б)} Рифампицин рекомендуется только при ИЭПК. По предложению ряда экспертов, его назначают через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином.

по сравнению с другими бета-лактамами (амоксиклав-лин-клавуланат или ампициллин-сульбактам) и ванкомицином.

Схемы эмпирической антибиотикотерапии острого ИЭ представлены в *таблице 6*. У больных с ИЭНК и поздним ИЭПК спектр действия планируемой терапии должен включать стафилококки, стрептококки и энтерококки. Схемы терапии раннего ИЭПК и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, охватывают MRSA, энтерококки и грамотрицательные патогены (кроме группы HACEK). После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему проводимого лечения при необходимости вносят соответствующие коррективы.

При грибковом ИЭ, вызванном *Candida spp.*, рекомендуется назначение липосомального амфотерицина В в сочетании с флюцитозином или эхинокандином (каспофунгином) в высоких дозах

Следует отметить, что в клинической практике нередко встречаются случаи, когда патоген выделить не удается даже с применением доступных современных методов диагностики. В подобных ситуациях эмпирическую терапию целесообразно продолжить как минимум в течение 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение ознобов, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения проводимого лечения до завершения полного курса (4–6 нед.). Отсутствие положительной динамики требует изменения схемы антимикробной терапии.

Антитромботическая терапия

Несмотря на высокую частоту эмболических осложнений, антитромботическую терапию при ИЭ осуществляют только после всесторонней оценки соотношения «польза – риск» у каждого конкретного больного. Рекомендации ESC (2015) по применению антитромботической терапии представлены ниже.

1. Прерывание антиагрегантной терапии рекомендуется при наличии обширного кровотечения.
2. При внутричерепном кровоизлиянии рекомендуется прерывание любой антикоагулянтной терапии.
3. При развитии ишемического инсульта без признаков внутричерепного кровоизлияния показана замена пероральных антикоагулянтов нефракционированным или низкомолекулярным гепарином в течение 1–2 недель при тщательном мониторинговании.
4. У больных с внутричерепным кровоизлиянием и механическим клапанным протезом нефракционированный или низкомолекулярный гепарин следует возобновить как можно быстрее после междисциплинарного консилиума.
5. При отсутствии инсульта замену непрямого антикоагулянта нефракционированным или низкомолекуляр-

Таблица 7. Основные показания к хирургическому лечению ИЭ

- некорригируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения
- не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс
- грибковый эндокардит
- абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты
- наличие крупных вегетаций
- повторные эпизоды тромбоэмболии

ным гепарином следует рассматривать в случае ИЭ, вызванного *S. aureus*, при тщательном мониторинговании.

6. Тромболитическая терапия больным ИЭ не рекомендуется.

Необходимо отметить, что указанные рекомендации по применению антитромботической терапии имеют низкую доказательную базу.

Хирургическое лечение

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение, основные показания к которому отражены в *таблице 7*. Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

В отличие от зарубежных коллег, мы не считаем обоснованной рекомендацию раннего хирургического лечения больных ИЭ, успешно поддающихся терапии антибиотиками. Практика наблюдения за больными ИЭ, пролеченными с помощью терапевтических и хирургических методов, показывает, что качество жизни пациентов первой группы чаще всего значительно выше, чем оперированных. Не говоря о хирургической летальности (12–14%), эти пациенты вынуждены пожизненно принимать не прямые антикоагулянты, что тем не менее не гарантирует защиты от тромбозов искусственного клапана. Поэтому при решении вопроса о необходимости протезирования клапана у каждого конкретного больного ИЭ должны быть тщательно взвешены все *pro* и *contra*. При этом, если имеются шансы вылечить пациента медикаментозно без выраженного поражения клапана и развития тяжелой сердечной недостаточности, они обязательно должны быть использованы.

Практика наблюдения за больными ИЭ, пролеченными с помощью терапевтических и хирургических методов, показывает, что качество жизни пациентов первой группы чаще всего значительно выше, чем оперированных

ПРОФИЛАКТИКА

Согласно рекомендациям ESC, начиная с 2009 г. в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать только больных с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания (факт, до сих пор оспариваемый рядом специалистов), которые подвергаются стома-

тологическим процедурам с максимально высоким риском бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся:

1. Больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или те, у которых любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца.
2. Больные с ИЭ в анамнезе.
3. Больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
 - любой тип цианотичного («синего») ВПС,
 - любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом, выполненный хирургическим путем или по чрескожной технологии – до 6 мес. после операции или пожизненно, если имеется остаточный шунт или клапанная регургитация.

Рекомендации по профилактике представлены в *таблице 8*.

Таблица 8. Рекомендации по профилактике ИЭ для стоматологических процедур высокого риска у больных с высоким риском неблагоприятного исхода

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30–60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Стандартная схема	Амоксициллин или ампициллин*	2 г внутрь или в/в	50 мг/кг внутрь или в/в
Аллергия к пенициллину или ампициллину	Клиндамицин	600 мг внутрь или в/в	20 мг/кг внутрь или в/в

*Альтернативно – цефалексин 2 г внутрь для взрослых или 50 мг/кг внутрь для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей.

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется:

- при других клапанных или врожденных пороках сердца;
- при выполнении манипуляций на других органах и тканях в условиях отсутствия локальной инфекции.

Цефалоспорины не следует применять у больных с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после применения пенициллина или ампициллина вследствие перекрестной аллергии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 2015, 36(44): 3075–128.
2. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: резистентность к терапии и методы ее преодоления. *Кардиология*, 2005, 3: 92–94.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРУЮЩИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗАМЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ (SYSADOA)

Статья посвящена комбинированному назначению препаратов хондроитина – артрадола и глюкозамина – артракама при проведении терапии остеоартроза. Оценивался симптом-модифицирующий эффект как при монотерапии, так и при курсовом лечении артрадолом и артракамом на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: остеоартроз, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, артрадол, артракам.

L.K. PESHEKHONOVA, MD, D.V. PESHEKHONOV, MD, P.A. KRASYUKOV, PhD in medicine

Road Clinical Hospital at Voronezh-1 station of OJSC RZD, Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia
PATHOGENETIC MECHANISMS OF ACTION OF STRUCTURAL MODIFIED PROLONGED ACTION ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (SYSADOA)

The article is devoted to the combined indication of chondroitin drugs – Arthradol and glucosamine – ArthraCam in therapy of osteoarthrosis. A symptom-modifying effect in monotherapy and in course therapy by Arthradol and ArthroCam on the background of non-steroid anti-inflammatory drugs.

Keywords: osteoarthrosis, symptom-modifying prolonged action drugs, Arthradol, ArthroCam.

Структурно-модифицирующие препараты, чаще обозначаемые как хондропротекторы, в настоящее время активно назначаются врачами при проведении терапии остеоартроза [1–3], так как наряду с симптом-модифицирующим действием, уменьшающим выраженность болей и воспаления, оказывают фармакологическое воздействие на метаболизм хряща, восстанавливая его структуру и функцию [4, 5]. При анализе основных особенностей хондропротекторов Е.Л. Насонов (2010) подчеркивает их противовоспалительный эффект, сравнимый с таковым у нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что позволяет уменьшать продолжительность курсового назначения и дозировок нестероидов. В ряде исследований подчеркивается рациональное сочетание хондропротекторов с парацетамолом и НПВП, а также практическое отсутствие нежелательных побочных эффектов [6, 7].

В настоящее время к наиболее распространенным классификациям антиартрозных препаратов, по Leguesne M. (1994), относят симптоматические препараты быстрого действия, симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) и препараты, модифицирующие структуру хряща [8–12]. Наиболее актуальным в настоящее время является изучение препаратов второй группы – глюкозамина сульфата (ГС) [13–16] и хондроитина сульфата (ХС) [17–20]. Известно, что дегенерация суставного хряща при остеоартрозе обусловлена механическими и функциональными перегрузками костно-мышечной системы, снижением резистентности суставного хряща к обычной физической нагрузке и локальными воспалительными процессами, основанными на дегенеративных способно-

стях воспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ). Фактор некроза опухолей, ИЛ-1 и ИЛ-6 обнаруживаются у больных остеоартрозом в синовиальной жидкости в значительных количествах. В связи с этим происходит процесс сложного взаимодействия цитокинов, ферментов и продуктов распада матрикса, что способствует деградации хряща [21–23].

В доступной нам научной литературе по изучению эффективности и безопасности ХС и ГС при проведении терапии остеоартроза более чем в 40 клинических исследованиях отмечается высокая степень доказательности эффективности хондропротекторов (IA), обусловленная снижением интенсивности болей, улучшением функциональной способности пораженных суставов и уменьшением потребности в НПВП [24–27]. Ряд исследований доказывает, что ХС достоверно влияет на клеточный компонент воспаления. Близким по фармакодинамике к ХС является ГС, который стимулирует хондроциты, повышает синтез протеогликанов, оказывая хондропротективное действие, а также подавляет выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , оказывая противовоспалительное действие [28–31]. Относительно недавно в научной литературе появился ряд исследований по сочетанному применению ХС и ГС.

Нами было проведено открытое сравнительное исследование эффективности монотерапии ХС и ГС, а также их комбинированного назначения. Ранее для обозначения этой патологии широко использовался термин «плечелопаточный периартрит», который в настоящее время включает в соответствии с современной классификацией следующую нозологию:

■ Тендиниты мышц вращательной манжеты плеча и биципитальный тендинит М 75.2.

- Кальцифицирующий тендинит М 75.3.
- Субакромиальный (impingement) синдром столкновения М 75.1.
- Ретрактивный капсулит М 75.0.

Целью данного исследования было оценить эффективность, безопасность и переносимость препаратов ХС (артрадол) и ГС (артракам) у пациентов с периапартулярными поражениями плечевых суставов (плече-лопаточным периапартитом).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 120 пациентов с периапартулярными поражениями области плечевых суставов, а именно:

- Тендиниты мышц вращательной манжеты плеча и биципитальный тендинит – 34 человека.
- Кальцифицирующий тендинит – 38 человек.
- Субакромиальный (impingement) синдром столкновения – 27 человек.
- Ретрактивный капсулит – 21 человек.

Нами в динамике наблюдались 47 (39,17%) мужчин и 73 (60,83%) женщин, средний возраст которых оставил $54,5 \pm 8,37$ года в диапазоне от 45 до 75 года. Работающих в составе групп наблюдения было 32 (26,66%). Неработающих работоспособного возраста – 11 (9,17%), пенсионеров – 77 (64,17%).

В первой (контрольной) группе не назначались хондропротективные препараты, в том числе ХС и ГС.

Во второй группе через день внутримышечно вводился ХС, сухое вещество растворяли в 1 мл воды для инъекций. Первые три инъекции содержали дозу 0,1 г, начиная с четвертой инъекции – доза увеличивалась до 0,2 г.

В третьей группе в качестве хондропротектора назначался ГС, содержимое одного пакетика растворялось больными в 200 мл воды и принималось внутрь 1 р/сут в течение 6 недель.

В четвертой группе проводилось комбинированное назначение ХС и ГС по схеме: ХС внутримышечно через день по 0,1 мг №3, затем 0,2 мг №32, чередуя с приемом ГС по 1 пакетик через день №20.

В проводимом исследовании на курс лечения на одного пациента назначалось 35 ампул по 0,1 мг ХС и 20 пакетиков ГС.

В исследование включались больные с периапартулярным поражением плечевых суставов (диагноз плече-лопаточного периапартита) согласно критериям ACR от 1987 г. Они имели рентгенографическую стадию остеоартроза ключично-акромиального сустава II или III по Kellgren – Lawrence. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Исходными критериями исключения были пациенты с вторичным гонартрозом, инфекционным артритом, системными воспалительными заболеваниями, подагрой, псевдоподагрой, болезнью Педжета, внутрисуставными переломами, охранозом, акромегалией, гемохроматозом, болезнью Вильсона, первичным хондроматозом, с хондрокальцинозом, коморбидными тяжелыми соматическими забо-

леваниями (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек), с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца, с кровотечениями или склонностью к кровоточивости, с тромбофлебитами в анамнезе, беременностью, периодом лактации, а также с индексом массы тела более 40 кг/м². Также лица, включенные в исследование, не должны были проводить внутрисуставные введения любых препаратов в течение 6 недель до начала исследования. Исключались пациенты с известной повышенной чувствительностью к хондроитина сульфату или глюкозамину сульфату.

Ряд исследований доказывает, что ХС достоверно влияет на клеточный компонент воспаления. Близким по фармакодинамике к ХС является ГС, который стимулирует хондроциты, повышает синтез протеогликанов, оказывая хондропротективное действие, а также подавляет выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, оказывая противовоспалительное действие

У наблюдаемых пациентов была выражена потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в течение 30 дней за последние 3 месяца). В начале проведения исследования НПВП не отменялись, больные продолжали прием данной группы препаратов в соответствии с индивидуальным наличием противопоказаний с последующим снижением дозы или отменой НПВП по самочувствию. Так, они принимали: нимесулид в суточной дозе 200 мг в виде саше или таблеток, кетопрофен внутримышечно по 100 мг или по 2 капсулы (200 мг) в сутки, мелоксикам, таблетки или инъекции, по 15 мг/сут, ибупрофен 1200–2400 мг в капсулах в сутки, ацеклофенак по 1 таблетке 2 р/сут или по 1 саше 2 р/сут, амтолметин гуацил 600 мг 2 р/сут в виде таблеток строго за 1 час до еды, комбинированный препарат, содержащий ибупрофен и парацетамол, по 1 таблетке 3 р/сут до еды или через 2–3 ч после еды, не разжевывая. Оценивая потребность в НПВП, подчеркиваем, что регулярный прием НПВП осуществляли 97,5% от включенных в исследование пациентов. Как упоминалось выше, контролировался персонифицированный подбор НПВП с учетом противопоказаний и прогнозируемых нежелательных побочных эффектов. Подбиралась оптимальная доза НПВП, так как более чем у 13,33% она была необоснованно завышена или занижена.

В период терапии не проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты и любых других препаратов. Также исключались из списка назначений препараты, которые обладают хондропротективными свойствами, такие как антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики, не выполнялись физиопроцедуры.

Пациенты, включенные в исследование, страдали коморбидными заболеваниями. Мы выявили 58 больных

Таблица 1. Исходные параметры болевого синдрома у наблюдаемых пациентов (n = 120)

Характеристика болевого синдрома	ВАШ, мм
Боли ночью в кровати	41,5 ± 3,82
Боли сидя и лежа	43,2 ± 4,03
Боль в вертикальном положении	45,4 ± 4,12
Боль при активных движениях верхних конечностей	46,3 ± 4,67
Боль при пассивных движениях верхних конечностей	49,7 ± 5,11
Болезненность при пальпации	53,9 ± 4,96

Таблица 2. Исходная выраженность болевого синдрома в группах наблюдения

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Боли ночью в кровати	41,5 ± 3,82	41,2 ± 2,63	40,6 ± 3,15	41,2 ± 3,87
Боли сидя и лежа	43,2 ± 4,03	44,3 ± 3,84	42,3 ± 2,90	43,8 ± 3,97
Боль в вертикальном положении	45,4 ± 4,12	46,2 ± 3,76	45,7 ± 3,42	45,8 ± 3,52
Боль при активных движениях верхних конечностей	46,3 ± 4,67	47,1 ± 4,85	46,4 ± 4,71	46,7 ± 4,72
Боль при пассивных движениях верхних конечностей	49,7 ± 5,11	50,2 ± 4,98	49,8 ± 5,09	50,1 ± 5,13
Болезненность при пальпации	53,9 ± 4,96	54,6 ± 4,87	54,2 ± 4,93	54,4 ± 4,63

с верифицированными нозологиями, которые составили 48,3% от всех обследованных. Отметим, что гипертоническая болезнь диагностировалась у 51 (42,5%), спондилоартроз грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника – у 29 (24,2%), атеросклероз – у 21 (17,5%), дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени – у 4 (3,3%), ишемическая болезнь сердца – у 3 (2,5%), хронический обструктивный бронхит – у 2 (1,6%), хронический холецистит вне стадии обострения – у 2 (1,6%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (в анамнезе, обострения, соответственно, 1 и 2 года назад) – у 2 (1,6%), хронический пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность I степени – у 1 (0,8%), сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации – у 1 (0,8%). У 62

больных коморбидные состояния не были диагностированы, что составило 51,6%.

Пациентам назначалась поддерживающая фармакотерапия сопутствующей патологии: мочегонные препараты в комплексе с ингибиторами АПФ, а также бета-адреноблокаторы для лечения гипертонической болезни, НПВП и хондропротекторы – для лечения спондилоартроза, статины – для коррекции дислипидемий, ноотропы – для больных с дисциркуляторной энцефалопатией, желчегонные средства и гепатопротекторы – больным хроническим холециститом, ингибиторы протонной помпы – больным с язвенной болезнью. Терапия коморбидных состояний согласовывалась со специалистами по профилю сопутствующей патологии.

У наблюдаемых пациентов исходно по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, мм) определялись боли ночью в кровати, боли сидя или лежа, боли в вертикальном положении, боли при движении верхних конечностей (активных и пассивных) и болезненность при пальпации (табл. 1–4).

Таблица 3. Исходные параметры опросника WOMAC у наблюдаемых пациентов (n = 120)

Разделы опросника WOMAC	Баллы (ср. значения)
Раздел А. Боль	43,8 ± 4,09
Раздел Б. Скованность	26,2 ± 3,91
Раздел В. Затруднения в повседневной деятельности	53,52 ± 4,87

Таблица 4. Исходная выраженность параметров опросника WOMAC в группах наблюдения

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Раздел А. Боль	42,6 ± 3,57	43,5 ± 4,01	44,8 ± 4,16	44,5 ± 3,94
Раздел Б. Скованность	25,4 ± 3,25	26,7 ± 3,84	28,3 ± 4,06	27,9 ± 4,11
Раздел В. Затруднения в повседневной деятельности	52,5 ± 4,62	54,1 ± 4,48	55,3 ± 4,69	53,6 ± 4,37

Таблица 5. Исходные параметры теста «Встань и иди» в группах наблюдения

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Невозможность вставания со стула без опоры (с)	9,1 ± 3,71	8,9 ± 4,24	8,1 ± 3,55	9,0 ± 4,05
Невозможность вставания со стула без опоры (баллы ЧШР)	9,2 ± 3,83	8,5 ± 3,96	8,0 ± 3,37	8,8 ± 3,67

Таблица 6. Динамика болевого синдрома в группах наблюдения

	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли ночью в кровати	41,5 ± 3,82	40,9 ± 4,11	41,2 ± 2,63	35,1 ± 2,41*	40,6 ± 3,15	32,4 ± 2,77*	41,2 ± 3,87	15,3 ± 1,96**
Боли сидя и лежа	43,2 ± 4,03	42,9 ± 4,14	44,3 ± 3,84	41,6 ± 3,50*	42,3 ± 2,90	38,2 ± 3,33*	43,8 ± 3,97	16,5 ± 1,85**
Боль в вертикальном положении	45,4 ± 4,12	42,3 ± 3,96	46,2 ± 3,76	38,3 ± 2,97*	45,7 ± 3,42	41,5 ± 3,64*	45,8 ± 3,52	17,1 ± 1,93**
Боль при активных движениях верхних конечностей	46,3 ± 4,67	44,7 ± 4,43	47,1 ± 4,85	42,6 ± 3,92*	46,4 ± 4,71	42,1 ± 4,25*	46,7 ± 4,72	18,9 ± 2,03**
Боль при пассивных движениях верхних конечностей	49,7 ± 5,11	46,2 ± 4,93	50,2 ± 4,98	43,9 ± 2,86*	49,8 ± 5,09	41,6 ± 4,11*	50,1 ± 5,13	20,1 ± 4,35**
Болезненность при пальпации	53,9 ± 4,96	49,4 ± 3,85	54,6 ± 4,87	45,2 ± 3,76*	54,2 ± 4,93	46,1 ± 3,86*	54,4 ± 4,63	22,6 ± 3,72**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность межгрупповых различий после лечения.

Таблица 7. Динамика выраженности параметров опросника WOMAC в группах наблюдения

	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Раздел А. Боль	42,6 ± 3,57	39,5 ± 3,26	43,5 ± 4,01	19,6 ± 2,82**	44,8 ± 4,16	21,4 ± 3,18**	44,5 ± 3,94	11,2 ± 1,37**
Раздел Б. Скованность	25,4 ± 3,25	22,1 ± 2,97	26,7 ± 3,84	19,1 ± 1,74*	28,3 ± 4,06	18,2 ± 2,45*	27,9 ± 4,11	13,5 ± 2,06**
Раздел В. Затруднения в повседневной деятельности	52,5 ± 4,62	45,3 ± 4,39	54,1 ± 4,48	23,5 ± 3,26**	55,3 ± 4,69	24,4 ± 2,83**	53,6 ± 4,37	18,7 ± 2,12**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность межгрупповых различий после лечения.

Исходно статистически достоверных различий по представленным параметрам в *таблице 2* и *4* в группах наблюдения не отмечалось.

Для количественной оценки координации в группах наблюдения нами проводился тест «Встань и иди», определявший возможность вставания со стула без опоры в течение расчетного времени в секундах, а также по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) в баллах (*табл. 5*).

Оценка безопасности проводилась по следующим показателям: частота и характер нежелательных явлений, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом (связи нет, маловероятна, возможна, вероятна, определена, неизвестна). Нежелательным явлением считался любой медицинский случай, происходящий с пациентом во время участия в исследовании вне зависимости от связи с проводимой терапией. Критерием досрочного исключения пациента из исследования считалось развитие серьезных нежелательных явлений (явлений, приводящих к смерти, угрожающих жизни пациента, а также требующих хирургического вмешательства и назначения дополнительной терапии). Все случаи нежелательных явлений фиксировались в исследовательской карте и первичной документации, а также направлялись спонсору исследования.

В ходе исследования контролировались показатели анализов крови: клинический (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ) и биохимический (АСТ, АЛТ), анализ мочи.

При проведении открытого исследования исключались больные согласно следующим критериям: неэффективность терапии основного заболевания – сохранение или усиление болевого синдрома, требующего коррекции лечения, серьезные нежелательные явления, отказ от участия в исследовании, а также при нарушении протокола.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По итогам проведенного наблюдения за группами пациентов нами выявлена динамика клинических показателей (*табл. 6, 7*).

В результате проведенной терапии как во второй-третьей группах, так и при проведении комбинированной терапии отмечалась положительная динамика болевого синдрома, скованности и затруднений повседневной деятельности, что доказывает высокую эффективность монотерапии препаратами ХС и ГС с синергическим эффектом их совместного назначения.

Значительная динамика координационного теста «Встань и иди» характеризует расширение активности повседневной деятельности и улучшение самообслуживания наблюдаемых пациентов (*табл. 8*).

В исследовании проводилась оценка эффективности терапии врачом и пациентом, которая была рассчитана на фоне постоянного приема НПВП (*табл. 9*).

Таблица 8. Динамика количественной оценки координационного теста «Встань и иди»

	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Невозможность вставания со стула без опоры (сек)	9,1 ± 3,75	8,6 ± 2,65	8,9 ± 4,26	4,5 ± 2,54*	8,1 ± 3,51	3,6 ± 2,57*	9,0 ± 4,05	0,6 ± 0,41**
Невозможность вставания со стула без опоры (баллы ЧШР)	9,2 ± 3,84	8,5 ± 2,74	8,5 ± 3,97	4,4 ± 2,15*	8,0 ± 3,38	3,5 ± 2,62*	8,8 ± 3,63	0,5 ± 0,34**

* p < 0,05; ** p < 0,01 – достоверность межгрупповых различий после лечения.

Согласно данным, представленным в *таблице 10*, отмечается хорошая переносимость препаратов ХС и ГС как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. Наблюдалось появление нежелательных побочных реакций при проведении монотерапии ХС у 10%, а ГС у 9,99%. При проведении курсовой комбинированной терапии выявлено повышение нежелательных побочных реакций на 3,32%. Серьезные нежелательные явления выявлены не были. Связь нежелательных явлений с приемом препаратов была возможной или вероятной. Для коррекции нежелательных побочных эффектов проводились диети-

ческие мероприятия, при развитии гастралгий отменялись НПВП и назначались спазмолитические средства (во всех группах однократно). При появлении тошноты, продолжительность которой не превышала 10 часов, назначался метоклопрамид. Появление метеоризма и гиперемия лица не требовали дополнительного назначения медикаментов. Синовит купировался назначением НПВП в адекватных дозах. Необходимости в отмене терапии в группах наблюдения не возникало.

Таблица 9. Эффективность исходной терапии у пациентов, включенных в исследование, оцениваемая врачами и пациентами

Оценка		Количество больных	
		n	%
больного	Очень хорошо	0	0
	Хорошо	19	15,83
	Удовлетворительно	61	50,84
	Плохо	38	31,66
	Очень плохо	2	1,67
врача	Очень хорошо	0	0
	Хорошо	26	21,67
	Удовлетворительно	90	75
	Плохо	4	3,33
	Очень плохо	0	0

В результате проведенной терапии как во второй-третьей группах, так и при проведении комбинированной терапии отмечалась положительная динамика болевого синдрома, скованности и затруднений повседневной деятельности, что доказывает высокую эффективность монотерапии препаратами ХС и ГС с синергическим эффектом их совместного назначения

Потребность в НПВП в группах наблюдения уменьшилась: через две недели у 24 (80%) пациентов во 2-й группе, у 23 (76,7%) – в 3-й группе, у 27 (90%) – в 4-й группе. Через 1 месяц продолжала снижаться потребность в регулярном приеме НПВП. Отказались от приема нестероидных препаратов во 2-й группе 27 (90%), в 3-й группе – 28 (93,3%), в 4-й группе – 29 (96,7%).

Осуществляя наблюдение за пациентами с коморбидной патологией, нами не было выявлено отрицательных реакций лекарственного взаимодействия, что не потребовало изменения рекомендаций специалистов соответствующего профиля.

Таблица 10. Нежелательные побочные явления, выявленные при наблюдении в группах исследования

Нежелательные побочные реакции	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		3-я группа (n = 30)		4-я группа (n = 30)	
Гастралгии	1	3,33%	2	6,67%	1	3,33%	2	6,67%
Диарея	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%
Метеоризм	1	3,33%	0	0%	0	0%	0	0%
Покраснение лица	1	3,33%	0	0%	0	0%	0	0%
Синовит	0	0%	0	0%	1	3,33%	1	3,33%

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты доказывают, что представленная методика комбинированной терапии препаратами ХС и ГС у пациентов с периапаткулярным поражением области плечевых суставов является высокоэффективной с положительным терапевтическим воздействием на мягкотканые структуры, снижающим болевой синдром при его комплексной оценке (боли ночью в кровати, сидя и лежа, в вертикальном положении, при активных и пассивных движениях верхних конечностей и болезненности при пальпации).
2. Доказательную базу эффективности терапии ХС и ГС как при монотерапии, так и при комбинированной терапии подтверждают результаты опросника WOMAC, определившего положительную динамику в уменьшении болевого синдрома, скованности, а также затруднений в повседневной деятельности.
3. Переносимость монотерапии ХС и ГС, как и комбинированной терапии, была хорошей по мнению врачей и больных. Отмечалось минимальное количество нежелательных побочных реакций, не потребовавших отмены курсовой терапии. Не было зарегистрировано реакций лекарственного взаимодействия, негативно повлиявших на коморбидные заболевания.
4. Высокая степень комплаентности базируется на доступной цене курсовой терапии, высокой эффективности и хорошей переносимости, что позволяет широко рекомендовать назначение в ревматологической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Шестак М.С. Хондропротекторы в клинике остеоартроза: лечение и прогноз. *Фарматека*, 2013, 19.
2. Капустина Н.В., Кобракова Т.Д. Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов. *Лечащий врач*, 2013, 7.
3. Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения. *РМЖ*, 2012, 34.
4. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В. Основные тенденции патогенетической терапии остеоартроза. *РМЖ*, 2012, 30: 1500-1504.
5. Алексеева Л.И. Остеоартроз: проблема века. *Медицинский совет*, 2013, 5: 78-80.
6. Красюков П.А., Пешехонов Д.В. Комбинированная терапия остеоартроза у коморбидных больных, страдающих артериальной гипертензией. XI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от теории к практике»: тез. докл. Кемерово, 2015. С. 87.
7. Насонова В.А., Цветкова Е.С. Фармакотерапия остеоартроза. *Лечащий врач*, 2004, 7: 22-24.
8. Жулев С.Н., Жулев Н.М., Овсянникова Н.А. Артрадол (хондроитин сульфат) в лечении остеохондроза и спондилоартроза позвоночника. *Consilium Medicum*, 2012, 2.
9. Кузюкина Т.Н., Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В. Проведение ступенчатой терапии хондропротекторами больным первичным остеоартрозом. 17 российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. М., 2010. С. 156.
10. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011 Jun 18, 377(9783): 2115-26.
11. European Medicines Agency CPMP/EWP/784/97 Rev. 1. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. January 2010.
12. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011 Nov, 19(11): 1270-85.
13. Красюков П.А., Пешехонов Д.В., Пешехонова Л.К. Терапия остеоартроза препаратами Артрадол и Артракам. 23 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 2016. С. 47.
14. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2009 Jul, 2(4): 359-71.
15. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014 Dec, 66(12): 1844-55.
16. Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther*, 2012 Jan 30, 14(1): 201.
17. Путилина М.В., Федотова А.В. Артрадол в комплексной терапии пациентов с цервикобрахиалгией. *РМЖ*, 2013, 17.
18. Капустина Н.В. Оценка эффективности лечения хондроитин сульфатом (Артрадол) спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов. *РМЖ*, 2013, 32.
19. Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат: механизмы действия, эффективность, безопасность при терапии остеоартроза. *Современная ревматология*, 2012, 3.
20. Топчий Н.В. Артрадол (хондроитин сульфат) – новое средство в лечении остеоартроза. *РМЖ*, 2013, 6.
21. Результаты исследования эффективности, переносимости, и безопасности препарата Артрадол у пациентов с вертеброгенной цервикобрахиалгией в Медицинском центре Диккуля. *Фарматека*, 2013, 13.
22. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Красюков П.А. Актуальные вопросы терапии остеоартроза в реальной клинической практике. *Медицинский совет, Неврология*, 2017, 15: 97-102.
23. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. Clinical Guideline CG177, 2014.
24. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P. American College of Rheumatology American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012 Apr, 64(4): 465-74.
25. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, Hochberg MC. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011 May, 19(5): 478-82.
26. Neogi T, Nevitt M, Niu J et al. Subchondral bone attrition may be a reflection of compartment-specific mechanical load: the MOST Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(5): 841-4.
27. Rovati LC. Crystalline glucosamine sulfate in the only SYSADOA that decreases consumption of NSAIDs in knee osteoarthritis: results from the PEGASus cohort. Oral presentation, 2014 OARSI World Congress on Osteoarthritis, Paris, France, 24-27 April 2014.
28. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 1994 Mar, 2(1): 61-9.
29. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacomelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001 Jan 27, 357(9252): 251-6.
30. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*, 2012 Oct, 32(10): 2959-67.
31. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012 Jun, 4(3): 167-80.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

КАК ЕДИНЫЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО ВЗАИМОСВЯЗАННЫЙ ОРГАН

Цель обзора: показать, что наряду с определенной морфологической обособленностью и функциональной самостоятельностью панкреатических островков и ацинарной ткани поджелудочной железы между ними существует тесная взаимосвязь. **Основные положения:** поджелудочная железа есть интегрированный, хорошо отлаженный орган, все компоненты которого тесно взаимосвязаны и, вероятно, взаимозаменяемы. Морфологическим субстратом этой единой эндокринно-экзокринно-дуктальной оси являются интрапанкреатическая «портальная» система капилляров, ферментно-гормональная система и ультраструктурные особенности ациноостровковых клеток, что обеспечивает максимальную эффективность данного органа. **Заключение:** знание этих взаимоотношений очень важно, поскольку может быть использовано в клинической практике. Возможно, будущее в лечении внешнесекреторной панкреатической недостаточности и сахарного диабета принадлежит не трансплантации железы или ее фрагментов, а биотехнологическим методам.

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, сахарный диабет.

S.A. BARANOV, V.M. NECHAEV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia

PANCREAS AS A SINGLE FUNCTIONALLY INTERRELATED ORGAN

Purpose of review: to demonstrate that in addition to the certain morphologic separation and functional independence of pancreatic islets and acinar tissue of the pancreas there is a strong interrelation between them.

Major provisions: the pancreas is an integrated and robust organ, all components of which are closely interrelated and possible interchangeable. A morphologic substrate of this single endocrine-exocrine-ductal axis includes an intrapancreatic portal capillary system an enzyme and hormonal system and ultra-structural peculiarities of the acinar-islet cells, which ensures the maximum effectiveness of this organ.

Conclusion: the knowledge of these interrelations is very important as it might be used in the clinical practice. It's possible that the future in the therapy of the extra-secretory pancreatic insufficiency and diabetes mellitus belongs not to the gland or its fragments transplantation but to biotechnological methods.

Keywords: pancreas, extra-secretory pancreatic insufficiency, diabetes mellitus.

Поджелудочная железа является уникальнейшим органом человека, так как она является единственной железой в организме человека, обладающей экзокринной и эндокринной функцией.

Экзокринная часть поджелудочной железы представляет собой сложную альвеолярно-трубчатую железу, разделенную на дольки тонкими соединительнотканными перегородками. Структурно-функциональной единицей экзокринной части является ацинус. Он включает в себя секреторный отдел и вставочный проток. Секреторный отдел образован 8–12 плотно прилежащими друг к другу ацинозными клетками (экзокринными панкреатитами) конической формы, обращенными основанием (лежащим на общей базальной мембране) наружу, а вершинами к центру, и несколькими мелкими протоковыми центроацинозными эпителиоцитами. Снаружи панкреатические ацинусы окружены тонкой прослойкой рыхлой соединительной ткани, в которой расположены кровеносные капилляры, нервные волокна и небольшие скопления нейронов (ганглии).

Ацинарные клетки синтезируют и выделяют в полость ацинуса белковый секрет, 98% которого составляют ферменты. Вода и электролиты, преимущественно гидрокарбонаты, секретируются центроацинарными клетками, выстилающими междольковые и внутридольковые протоки, и центральными ациноцитами, образующими стенку вставочного отдела протока. Синтез ферментов в ациноз-

ных клетках происходит постоянно. Даже в покое (при голодании) ферменты выделяются в систему протоков поджелудочной железы.

Панкреатические ферменты подразделяются на амилолитические – амилаза, липолитические – липаза, фосфолипаза А, холинэстераза, протеолитические – эндопептидазы (трипсин, химотрипсин, эластаза), экзопептидазы (карбоксипептидаза) нуклеолитические ферменты (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) и каллекриин.

Амилаза и липаза выделяются поджелудочной железой в активном виде. Липаза не вызывает лизис клеток, поскольку гидролизует триглицериды только в эмульгированном состоянии на поверхности жировых капель. Эмульгированию жиров до мелких капель способствуют желчные кислоты, но они тормозят активность липазы. Восстанавливает ее колипаза, содержащаяся в соке поджелудочной железы. Колипаза образует комплекс с панкреатической липазой. В образовании этого комплекса участвуют соли жирных кислот. Колипаза способствует абсорбции липазы на слизистой оболочке тонкой кишки, повышая ее активность в зоне щеточной каемки.

Трипсин, химотрипсин, эластаза и карбоксипептидаза вырабатываются ацинарными клетками поджелудочной железы в виде функционально неактивных предшественников. Первоначально происходит превращение трипсиногена в трипсин в тонкой кишке под действием фермента энтерокиназы, секретируемой клетками кишечного

эпителия. Показано, что энтероциты синтезируют и транслоцируют на мембрану своих микроворсинок проэнтерокиназу, превращающуюся в активную форму под действием другого кишечного фермента – дуоденазы.

Эндокринная часть железы существует в виде: 1) отдельных эндокринных клеток, 2) небольших ростков эндокринной ткани, 3) островков Лангерганса.

Панкреатические островки (островки Лангерганса) расположены среди панкреатических ацинусов и отделены от них едва различимой соединительнотканной прослойкой. Однако в ряде случаев отмечено отсутствие разделяющей базальной мембраны

Рассеянные и изолированные эндокринные клетки расположены в экзокринной части паренхимы и в эпителии протоков [1]. Подробные исследования, выполненные на поджелудочной железе взрослых крыс, показали, что все четыре главных типа панкреатических эндокринных клеток (то есть секретирующие глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид) могут быть обнаружены как отдельные клетки, вкрапленные между протоковыми клетками [2]. У животных четыре типа островковых клеток распределяются по эпителию следующим образом: инсулин- и глюкагон-секретирующие клетки расположены равномерно вдоль всего протока, а количество PP- и соматостатин-секретирующих клеток постепенно увеличивается в дистальном направлении. Большинство этих эндокринных клеток относятся к «открытому типу», поскольку их апикальный полюс ориентирован в просвет протока. У человека отдельные секретирующие инсулин клетки, расположенные в протоках, составляют более 15% всех бета-клеток [3].

Ростки эндокринных клеток выявлены в поджелудочной железе взрослых крыс. Ростки состоят из небольших групп эндокринных клеток, связанных в основном со вставочными и внутريدольковыми протоками. Эти группы содержат примерно по 20–25 клеток, расположенных непрерывно по оси протока. Одним своим краем они выступают за проток, другим же краем одна или две клетки примыкают к просвету протока и соединяются со смежными эпителиальными протоковыми клетками хорошо развитыми межклеточными переходами, обеспечивая тем самым дуктальную целостность. Ростки эндокринных клеток состоят преимущественно из инсулин-секретирующих клеток. Небольшое количество глюкагон и соматостатин-секретирующих клеток содержится в периферийной части самых крупных ростков. Соответственно, клетки, обращенные в просвет протоков, всегда являются бета-клетками. Их апикальный полюс содержит тот же обширный набор гранул, что и в отдельных эндокринных клетках, свидетельствуя об активном обмене с содержимым протоков. Сходная морфологическая картина, по всей видимости, существует и у людей [2, 4].

Панкреатические островки (островки Лангерганса) расположены среди панкреатических ацинусов и отделе-

ны от них едва различимой соединительнотканной прослойкой. Однако в ряде случаев отмечено отсутствие разделяющей базальной мембраны. Тогда между эндокринными и экзокринными клетками наблюдаются соединения в виде десмосом, интердигитаций, плотных и щелевидных контактов. На этом основании предполагается, что клетки связаны друг с другом структурно и функционально.

В настоящее время известно пять типов клеток, входящих в состав панкреатических островков:

- α-клетки, синтезирующие глюкагон, они составляют 15–20% общего количества клеточной массы,
- β-клетки, синтезирующие инсулин и амилин, они составляют 65–80% общего количества клеточной массы,
- Δ-клетки, синтезирующие соматостатин, они составляют 3–10% общего количества клеточной массы,
- PP-клетки, синтезирующие панкреатический полипептид, они составляют 3–5% общего количества клеточной массы,
- ε-клетки, синтезирующие грелин – «гормон голода», они составляют менее 1% общего количества клеточной массы.

Альфа- и дельта-клетки располагаются обычно по периферии островка, бета-клетки более крупные, находятся в центре островка.

В результате метаболизма арахидоновой кислоты в островках Лангерганса синтезируются простагландины и лейкотриены при участии циклооксигеназы и липооксигеназы соответственно [4].

К настоящему времени накопилось множество фактов, свидетельствующих, что, несмотря на морфологическую и функциональную самостоятельность, существует тесная взаимосвязь между островками и ацинарной тканью. Установлено, что основные островковые гормоны регулируют ацинарную секрецию паракринным способом и/или истинно эндокринным через инсулоацинарную венозную портальную систему, соединяющую островки Лангерганса с окружающей ацинарной тканью.

Капиллярная внутриостровковая сеть имеет постоянное (векторное) направление кровотока от инсулин- к глюкагон- и далее к соматостатин-секретирующим клеткам. Наличие инсулоацинарной портальной системы является одной из основ функционального взаимодействия экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы

Кровоток в поджелудочной железе имеет свои особенности, он направлен от островков к ацинарной ткани. Структура микроциркуляторного русла поджелудочной железы была названа J. Henderson [5] островково-экзокринной портальной системой. Прекапиллярные артериолы направляются к панкреатическим островкам, которые первыми получают артериальную кровь. Сразу же после вступления артериола распадается на капилляры, которые образуют своеобразный сосудистый клубочек. Кровь, оттекающая из островков и содержащая высокую концентра-

цию гормонов, попадает в капиллярную сеть экзокринной ткани поджелудочной железы, а не непосредственно в панкреатические вены, что обеспечивает возможность влияния этих гормонов на экзокринную паренхиму.

Капиллярная внутриостровковая сеть имеет постоянное (векторное) направление кровотока от инсулин- к глюкагон- и далее к соматостатин-секретирующим клеткам [6]. Наличие инсулоацинарной портальной системы является одной из основ функционального взаимодействия экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы.

Основной секреторный продукт клеток панкреатических протоков есть богатая бикарбонатами жидкость. Секреция бикарбонатов осуществляется главным образом в центроацинарных и терминальных протоковых клетках, особенно в тех участках, которые контактируют с эндокринной тканью. Показательно, что при своем взаимодействии с эндокринной тканью протоки своими мельчайшими ответвлениями достигают центра островка и далее – его периферии, главным образом через центроацинарные клетки и мелкие внутридольковые протоки [3, 7]. Вероятно, поэтому определенное количество бикарбонат-секретирующих клеток находится под паракринным влиянием островковых клеток. Диффузный характер распределения островков, эндокринных ростков и отдельных эндокринных клеток по панкреатической паренхиме позволяет инсулину и другим гормонам проникать в протоковые клетки также классическим эндокринным образом. Мелкие островки расположены вблизи панкреатических протоков, анастомозируя своими выносящими сосудами с перидуктулярным сосудистым сплетением [8–10]. Помимо этого, в поджелудочной железе человека эндокринные ростки и отдельные вырабатывающие инсулин клетки, как правило, связаны с мелкими протоками. Считается, что они выделяют инсулин в ту же самую капиллярную сеть, которая кровоснабжает протоковые клетки [2, 5].

Имеются достоверные данные о том, что в поджелудочной железе взрослого человека островки и протоки связаны между собой. Это подтверждается тем, что при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток

По данным световой и электронной микроскопии, существуют контакты между островками и центроацинарными/дуктулярными клетками [3]. В поджелудочной железе крыс по меньшей мере у трех островков из четырех есть многогранные связи с протоковой системой. Кроме того, почти все островки, каким-либо образом связанные с системой протоков, находятся в контакте с центроацинарными и/или мелкими внутридольковыми протоками. Эти связи главным образом затрагивают глюкагон- и соматостатин-секретирующие клетки, поскольку они расположены ближе к периферии островков. Однако в некоторых случаях (6% островков) протоки пронизыва-

ют островки, устанавливая обширные контакты с бета-клетками. Установлено, что половина островков расположена в непосредственной близости от протоков. Но лишь 1,3% островков интимно контактирует с протоками [11]. С другой стороны, имеются достоверные данные о том, что в поджелудочной железе взрослого человека островки и протоки связаны между собой. Это подтверждается тем, что при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток [12].

Установлено, что соматостатин обладает непосредственным ингибирующим эффектом на протоковые клетки, на клетки островков и экзокринную секрецию. Он угнетает как базальную, так и стимулированную панкреатическую секрецию

В поджелудочной железе, кроме экзокринных и эндокринных клеток, существует особый тип клеток – ациноостровковые, которые располагаются среди экзокринной ткани вблизи панкреатических островков и характеризуются особо высокой активностью окислительных энзимов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, высокими показателями энергетического и белкового обмена [13]. Эти клетки имеют ультраструктурные признаки, свойственные эндокринному и экзокринному типам клеток, одновременно синтезируя гормоны и пищеварительные ферменты. Особенностью этих клеток с промежуточной экзокринно-эндокринной морфологией является наличие гранул двух типов – крупных зимогенных и мелких, характерных для островковых клеток, эритроплазматического ретикула двух типов – шероховатого и гладкого, митохондрий – крупных, свойственных экзокринным клеткам, и мелких, типичных для островковых клеток. Экзокринные гранулы этих клеток располагаются в апикальных отделах, и их содержимое выделяется в просвет центрацинозных протоков. Эндокринные гранулы находятся в примыкающих к капиллярам базальных отделах, и их содержимое попадает непосредственно в кровь. По представлениям целого ряда исследователей, при определенных функциональных состояниях ациноостровковые клетки могут переходить в ацинарные или островковые [14].

Доказано, что все главные островковые гормоны в определенных количествах постоянно присутствуют в панкреатическом соке [15]. Физиологическое значение экзокринной островковой секреции до сих пор не установлено. Одной из точек приложения островковых гормонов может быть кишечный эпителий, имеющий рецепторы к инсулину на своей щеточной кайме.

Установлено, что взаимосвязь между эндокринной и экзокринной частью поджелудочной железы осуществляется через ферментно-гормональную систему. Гормоны, вырабатываемые островковыми клетками, оказывают влияние на функцию ацинарных клеток.

Инсулин влияет на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы, усиливая эффекты ацетилхолина,

секретина и панкреозимина. Инсулин обладает прямым стимулирующим действием на жидкую панкреатическую секрецию и синтез панкреатических ферментов, особенно амилазы. Кроме того, инсулин значительно повышает активность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса в протоковых клетках. Инсулин стимулирует рост ацинарных клеток через специальный рецептор IGF1, оказывая трофическое влияние на экзокринную ткань ПЖ. Гипоинсулинемия ингибирует рост ацинарных клеток и синтез панкреатических энзимов [2]. Трофическим и стимулирующим влиянием инсулина особенно подвержены ацинарные клетки, расположенные близко к островкам (ациноостровковые клетки). Инсулин усиливает высвобождение ферментов, особенно амилазы, в ответ на воздействие секретина, холецистокинина, ацетилхолина в изолированных ацинусах ПЖ [16].

Глюкагон обладает преимущественно ингибирующим эффектом на панкреатические ацинарные и протоковые клетки. Спустя 18 часов после инъекции глюкагона крысам ацинусы теряли до 90% зимогенных гранул, а через три недели инъекций вместе с исчезновением гранул наблюдалась атрофия экзокринной части поджелудочной железы. У человека, после введения глюкагона, отмечается снижение объема панкреатического сока, бикарбонатов, содержания белка и амилазы [17, 18].

Установлено, что соматостатин обладает непосредственным ингибирующим эффектом на протоковые клетки, на клетки островков и экзокринную секрецию. Он угнетает как базальную, так и стимулированную панкреатическую секрецию. Действие соматостатина осуществляется через рецепторы клетки, связываясь с G-белками, он активирует два их подтипа – G_{i1} и G_{i2} . Эти белки влияют на ионные каналы, способствуя гиперполяризации мембран клеток и снижению уровня кальция [13].

Относительно панкреатического полипептида, выделяемого PP-клетками, указывается, что он не действует на эндокринные клетки, но способен тормозить секрецию ферментов, бикарбонатов и жидкости, при этом увеличивает синтез ДНК в панкреатических ацинарных клетках.

Вектор этих эффектов направлен не только от островков к ацинусам: важные взаимодействия осуществляются также и между самими островковыми клетками. Например, соматостатин значительно угнетает выброс инсулина и глюкагона, инсулин тормозит секрецию глюкагона и соматостатина, глюкагон повышает секрецию последних двух гормонов. В свою очередь, панкреатические ацинарные клетки также обладают выраженным, хотя и косвенным эффектом на функцию островковых клеток. Например, у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью снижена толерантность к глюкозе из-за того, что островки вырабатывают мало инсулина в ответ на прием пищи, хотя и обладают способностью к нормальной функции. Если мальдигестия устранена посредством адекватной заместительной терапии, выброс инсулина и, следовательно, толерантность к глюкозе нормализуются [4].

Амилин угнетает секрецию инсулина и глюкагона, стимулирует высвобождение соматостатина, а также образование фибрилл амилоида, которые, накапливаясь внутриклеточно, способствуют уменьшению количества бета-клеток посредством апоптоза. Грелин действует на рецепторы клеток поджелудочной железы, ингибируя секрецию инсулина, вызванную глюкозой [18–20].

Следовательно, поджелудочная железа есть интегрированный, хорошо отлаженный орган, в котором все компоненты функционально связаны между собой и, вероятно, взаимозаменяемы. В поджелудочной железе существует единая эндокринно-экзокринно-дуктальная система, обеспечивающая максимальную функциональность данного органа. Знание этих взаимоотношений очень важно и может быть использовано при рассмотрении клинических аспектов различных заболеваний поджелудочной железы. Возможно, будущее в лечении сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности принадлежит не трансплантации железы или ее фрагментов, а биотехнологическим методам.



ЛИТЕРАТУРА

- Pandiri AR. Overview of exocrine pancreatic pathobiology. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(1): 207–16.
- Bertelli E, Regoli M, Orazioli D, Bendayan M. Association between islets of Langerhans and pancreatic ductal system in adult rat. Where endocrine and exocrine meet together? *Diabetologia*, 2001, 44: 575–584.
- Bouwens L, Pipeleers DG. Extra-insular beta cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas. *Diabetologia*, 1998, 41: 629–633.
- Van Suylichem PTR, Wolters GHJ, Van Schilfgaarde R. Peri-insular presence of collagenase during islet isolation procedures. *J Surg Res*, 1992, 53: 503–509.
- Henderson JR, Daniel PM, Fraser PA. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. *Gut*, 1981, 22(2): 158–167.
- Stagner JJ, Samols E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas. *Diabetes*, 1992, 41: 93–97.
- Quilichini E, Haumaitre C. Implication of epigenetics in pancreas development and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(6): 883–98.
- Shih HP, Wang A, Sander M. Pancreas organogenesis: from lineage determination to morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, 29: 81–105.
- Benitez CM, Goodyer WR, Kim SK. Deconstructing pancreas developmental biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 1: 4(6).
- Burcelin R, Thorens B. Evidence that extrapancreatic GLUT2-dependent glucose sensors control glucagon secretion. *Diabetes*, 2001, 50: 1282–1289.
- Watanabe T, Yaegashi H, Koizumi M, Toyota T, Takahashi T. Changing distribution of islets in the developing human pancreas: a computer-assisted three-dimensional reconstruction study. *Pancreas*, 1999, 18: 349–354.
- Keymeulen B, Ling Z, Goris FK, Delvaux G, Bouwens L, Gruppig A, Hendrickx C. et al. Implantation of standardized beta-cell grafts in a liver segment of IDDM patients: graft and recipient characteristics in two cases of insulin-independence under maintenance immunosuppression for prior kidney graft. *Diabetologia*, 1998, 41: 452–459.
- Bendayan M. Presence of endocrine cells in pancreatic duct. *Pancreas*, 1987, 2: 393–397.
- Яглов В.В., Яглова Н.В. Актуальные проблемы биологии ациноостровковых клеток поджелудочной железы. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2010, 7: 28–35.
- Можейко Л.А. О гетерогенности экзокринного отдела поджелудочной железы и его физиологических резервах. *Журнал ГрГМУ*, 2009, 4: 66–69.
- Shah AU et al. Cyclic AMP accelerates calcium waves in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294: 1328–1334.
- Konturek SJ, Tasler J, Obulowicz W. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagon. *Digestion*, 1974, 10: 138–149.
- Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(5): 517–22.
- Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 3): 233–238.
- Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Секреция грелина у больных, оперированных по поводу желчно-каменной болезни. *Хирургия*, 2011, 10: 39–42.

ВОЗМОЖНОСТИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Актуальность: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) рассматривается как один из диабет-ассоциированных механизмов,отягощающих течение инфаркта миокарда (ИМ) и прогноз. **Цель работы:** оценить влияние тиоктовой кислоты (ТК) на динамику показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), перенесших острый ИМ. **Материалы и методы:** выполнено открытое рандомизированное проспективное исследование. Включено 50 больных СД2, перенесших ИМ. На 10–14 день от момента развития ИМ проводилось исследование ВСР. Группу 1 составили 10 пациентов с КАН, им назначена ТК (Тиогамма, Worwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия) перорально в таблетках в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев, 19 пациентов с КАН (группа 2) и 20 пациентов без КАН (группа 3) ТК не получали, 1 пациент выбыл. **Результаты:** улучшение показателей ВСР через 3 месяца имелось в группах с исходно низкой площадью «облака» скаттерограммы: в группе 1 исходно 290 мс² [202; 415] против 1025,5 мс² [620; 1546] через 3 месяца ($p = 0,005$); в группе 2: 238 мс² [162; 239] против 531 мс² [339; 795], $p < 0,001$. В группе 3 достоверной динамики не выявлено: 948,5 мс² [783; 1642] против 1220 мс² [805; 1610] ($p = 0,88$). У больных с КАН наибольший прирост показателей ВСР выявлен в группе применения ТК: 706 мс² [285; 1131] в группе 1 против 284 мс² [80; 506] в группе 2, $p = 0,02$. **Выводы:** применение ТК в дозе 600 мг в течение 3 месяцев для лечения КАН у больных СД2, перенесших острый ИМ, сопровождается значительным улучшением показателей ВСР.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия, инфаркт миокарда, тиоктовая кислота.

A.V. BUSHUEVA, S.N. BOTOVA, PhD in medicine, I.G. POCHINKA, PhD in medicine, L.G. STRONGIN, MD
Nizhny Novgorod State Medical Academy

ABILITY OF THIOCTIC ACID IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE TWO DIABETES AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
Relevance: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is considered as one diabetes-associated mechanism complicating the course and prognosis of myocardial infarction (MI). Objective: to assess the effect of thioctic acid (TA) on the dynamics of indices of heart rate variability (HRV) in patients with Type 2 diabetes mellitus 2 type (DM2) after acute MI. Materials and methods: we conducted an open randomized prospective study. It included 50 patients with T2DM after MI. For 10–14 days from the date of MI development a study of heart rate variability was done. Group 1 consisted of 10 patients with CAN, and they received TA (Thiogamma, Worwag Pharma GmbH & Co. KG (Germany) oral tablets at a dose of 600 mg per day for 3 months, 19 patients with CAN (Group 2) and 20 patients without CAN (Group 3) didn't receive TA, 1 patient dropped out. Results: improvement of HRV after 3 months were in groups with low baseline area of the scatterogram clouds: in Group 1 the baseline value is 290 ms² [202; 415] vs. 1025,5 ms² [620; 1546] after 3 months ($p = 0.005$); in Group 2: 238 ms² [162; 239] vs 531 ms² [339; 795], $p < 0.001$. In Group 3 no significant changes were identified: 948,5 MS2 [783; 1642] vs 1220 MS2 [805; 1610] ($p = 0,88$). In patients with CAN, the largest increase of parameters of HRV was found in the group of TA intake: 706 ms² [285; 1131] in group 1 vs 284 ms² [80; 506] in Group 2, $p = 0,02$. Conclusions: the use of TA at a dose of 600 mg for 3 months to treat a CAN in DM2 patients after acute MI is accompanied by a significant improvement of HRV indices.

Keywords: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, myocardial infarction, thioctic acid, Thiogamma.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является частым коморбидным заболеванием при инфаркте миокарда (ИМ), во многом определяющим его течение и прогноз. СД2 по меньшей мере в 2 раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда [1], по данным регистров, около 25% всех больных ИМ страдают СД2 [2]. Наличие СД2 увеличивает в 1,5 раза госпитальную летальность при ИМ [3], а смертность в течение 1-го года после выписки – в 1,4 раза [4]. Подразумевается многофакторное влияние СД на течение инфаркта: особенность атеросклеротического процес-

са в коронарных артериях, увеличение риска ретромбоза на бляшке и тромбоза стента, резистентность к антиагрегационным препаратам, увеличение риска рестеноза после эндоваскулярного вмешательства обуславливают коронарные механизмы негативного влияния СД2 на прогноз после ИМ. Известны и другие факторы, обусловленные диабетом, в том числе ослабление механизмов ишемического preconditionирования миокарда, снижение сократительной способности, склонность к задержке жидкости, повышение риска острого повреждения почек (включая повышенный риск контраст-индуцированной нефропатии). Наряду с вышеперечисленными диабет-ассо-

цированными факторами, определенную роль играет диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН). Выявлено, что наличие КАН связано с увеличением риска как госпитальной летальности при ИМ, так и 10-летней смертности после ИМ [5].

Оценка влияния КАН на течение сердечно-сосудистой патологии в известной мере затруднена по причине отсутствия надежных методов диагностики столь «тонких» изменений на фоне грубого повреждения миокарда, характерного для ИМ и хронической сердечной недостаточности. «Золотым» стандартом диагностики КАН в течение многих лет остаются кардиоваскулярные пробы, предложенные D.J. Ewing и модифицированные A.I. Vinik [6]. Однако условием применения кардиоваскулярных проб является отсутствие ИМ. Изучение вариабельности сердечного ритма позволяет найти подход к диагностике КАН у больных с выраженной кардиоваскулярной патологией, по крайней мере у пациентов с сохраненным синусовым ритмом. Ранее авторами статьи были получены критерии диагностики диабетической КАН у больных с хронической сердечной недостаточностью на основании оценки стандартного отклонения нормальных синусовых кардиоинтервалов (SDNN) [7]. Также был обоснован метод диагностики диабетической КАН у больных с подострой стадией ИМ на основании оценки вариабельности сердечного ритма по площади «облака» скаттерограммы (S) при 5-минутной регистрации ЭКГ в покое, было показано, что $S < 571 \text{ мс}^2$ можно рассматривать в качестве критерия наличия КАН [8]. При всех очевидных ограничениях, обусловленных многофакторным характером регуляции функции синусового узла, исследование вариабельности сердечного ритма дает реальный инструмент для оценки вероятности наличия КАН у больных с ИМ и позволяет выделить группу пациентов, у которых КАН может рассматриваться в качестве дополнительной терапевтической цели.

Препараты тиаовой кислоты тестировались в рандомизированных контролируемых исследованиях и в настоящее время широко используются при лечении периферической нейропатии нижних конечностей [9]. Также было показано благоприятное влияние тиаовой кислоты при лечении КАН [10]. Применение тиаовой кислоты для лечения диабетической КАН у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью, сопровождалось как улучшением инструментальных показателей (SDNN), так и значимым для пациента улучшением толерантности к ходьбе [11]. Эффективность тиаовой кислоты для лечения диабетической КАН у больных в подострой стадии ИМ требует специального изучения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние тиаовой кислоты (ТК), назначенной для лечения диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), на динамику показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), перенесших острый инфаркт (ИМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено открытое рандомизированное проспективное исследование. Включено 50 больных СД2, перенесших острый ИМ (в т. ч. 33 ИМ с элевацией ST и 17 ИМ без элевации ST, из них 38 пациентов подвергнуты чрескожному коронарному вмешательству, 12 получали консервативное лечение). Наличие постоянной фибрилляции предсердий являлось критерием исключения из исследования. На 10 день от момента развития ИМ пациентам проводилось исследование ВСР с помощью прибора «Полиспектр-Ритм» («НейроСофт», Россия) при 5-минутной записи ЭКГ в покое. Наличие диабетической КАН определялось с помощью ранее предложенного критерия: площадь «облака» скаттерограммы (S) менее 571 мс^2 [11]. У 29 (58%) пациентов была выявлена КАН. Из них 10 пациентам, отобранном методом простой рандомизации, назначена ТК перорально в таблетках в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев (группа 1), 19 пациентов ТК не получали (группа 2), у 21 пациента КАН не выявлена (группа 3). Группы не имели отличий по характеру ИМ, частоте коронарных вмешательств, максимальному уровню сердечного тропонина и фракции выброса левого желудочка.

Оценка влияния КАН на течение сердечно-сосудистой патологии в известной мере затруднена по причине отсутствия надежных методов диагностики столь «тонких» изменений на фоне грубого повреждения миокарда, характерного для ИМ и хронической сердечной недостаточности

Все пациенты получали стандартное лечение острого коронарного синдрома, включавшее двойную антитромбоцитарную терапию, статины в рекомендованных дозах, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Группы не имели отличий по характеру гипогликемизирующей терапии. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице. Оценивалась комплаентность применения исследуемого препарата тиаовой кислоты. Динамика показателей ВСР изучалась через 3 месяца. Исследование завершили 49 пациентов, 1 пациент отказался от наблюдения, летальных исходов не было. Схема исследования представлена на рисунке 1. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение показателей ВСР через 3 месяца имелось в обеих группах с исходно низкой площадью «облака» скаттерограммы (представлено на рисунке 2): в «группе 1» исходно 290 мс^2 [202; 415] против 1025 мс^2 [620; 1546] через 3 месяца ($p = 0,005$); в «группе 2»: 238 мс^2 [162; 239] против 531 мс^2 [339; 795], $p < 0,001$ (тест Вилкоксона).

Таблица. Сравнительная характеристика групп

Параметры	Группа 1, n = 10 (КАН «+», ТК «+»)	Группа 2, n = 19 (КАН «+», ТК «-»)	Группа 3, n = 20 (КАН «-»)	p
Возраст, лет	63 [61; 69]	62 [56; 67]	62 [57; 64]	0.4
Доля больных с ИМ с элевацией ST	70 %	78 %	55 %	0.3
Доля больных, подвергнутых ЧКВ	60 %	89 %	65 %	0,2
Максимальный Тропонин I, нг/мл	21 [17; 47]	32 [11; 50]	17 [9; 32]	0.3
Фракция выброса левого желудочка, %	55 [48; 59]	47 [43; 55]	49 [41; 56]	0.2
Количество баллов по GRACE	118 [107; 123]	109 [87; 122]	110 [83; 125]	0.6
Стаж СД2, годы	9 [7; 10]	6 [2; 14]	2 [1; 6]	0.1
HbA1c, %	8.8 [8.2; 9.0]	8.5 [7.7; 9.3]	8.3 [7.0; 9.0]	0.5
ИМТ, кг/м ²	31 [31; 35]	31 [27; 35]	31 [28; 36]	0.5
Доля больных, получающих инсулин	40 %	15 %	15 %	0.5

Ожидаемо в «группе 3» увеличение S оказалось статистически незначимым: 948 мс² [783; 1642] против 1220 мс² [805;1610] (p = 0,88).

На фоне орального применения препарата тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев наблюдался существенно значимый прирост показателей ВСР. Так, прирост площади «облака» скаттерограммы в группе вмешательства составил 706 мс² [285; 1131] против 284 мс² [80;506] в группе контроля, p = 0,02 (тест

Манна – Уитни) (рис. 3). Пример динамики «облака» скаттерограммы на фоне применения тиоктовой кислоты представлен на рисунке 4.

Улучшение показателей ВСР в динамике во всех группах подтверждает тот факт, что на вегетативную регуляцию функции синусового узла оказывает не только диабетическая нейропатия, но и другие факторы, обусловленные инфарктированием миокарда, нарушениями гемодинамики и применяемыми препаратами. При этом применение тиоктовой кислоты сопровождается многократным увеличением площади «облака». Тиоктовая кислота обладает антиоксидантными свойствами и хорошо зарекомендовала себя при лечении диабетической нейропатии. В частности, имеются доказательства положительного влияния тиоктовой кислоты на показатели вариабельности сердечного ритма [10, 11]. Можно предположить, что нарастание площади «облака» в объеме около 200 мс² (группы 2 и 3) обусловлено восстановлением после перенесенного инфаркта, а дополнительный прирост в объеме около 500 мс² в группе вмешательства обусловлен непосредственным воздействием тиоктовой кислоты на нейропатический компонент (рис. 3). С учетом имеющихся сведений о связи показателей вариабельности сердечного ритма с

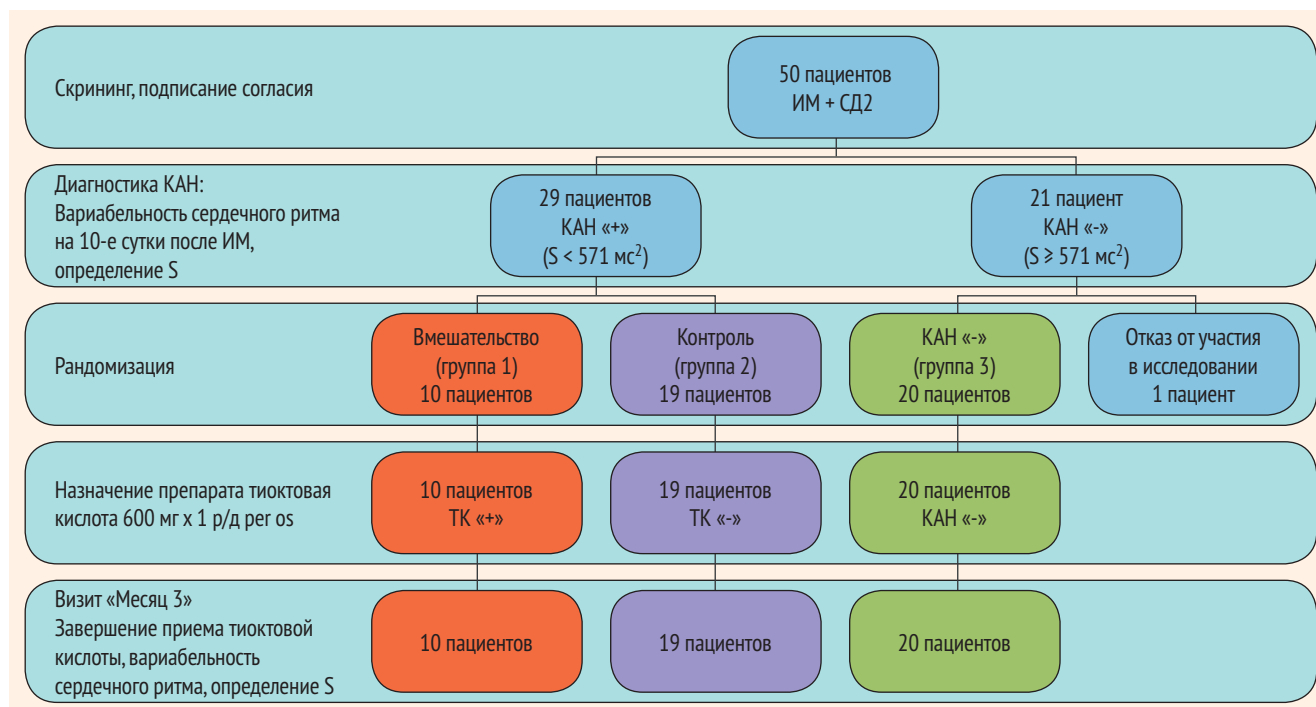
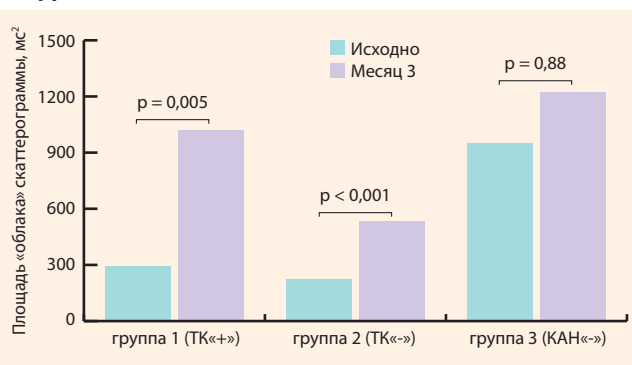
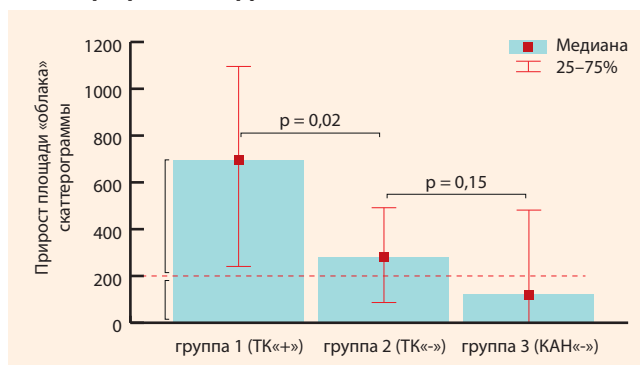
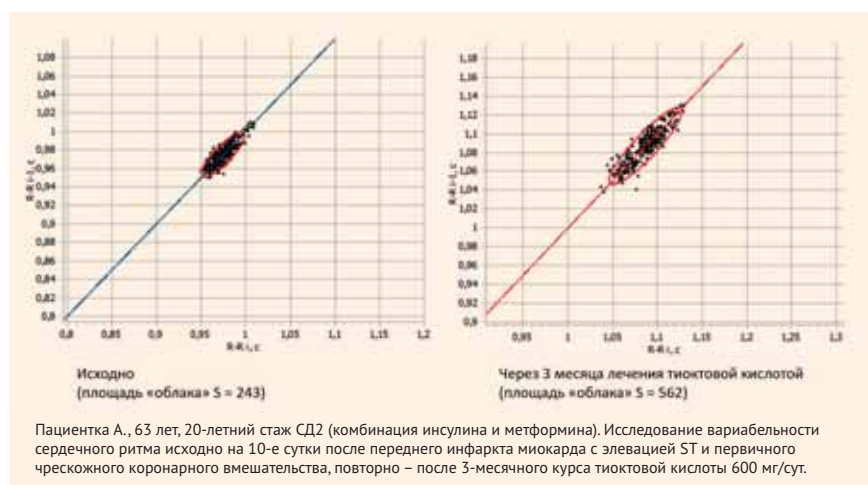
Рисунок 1. Дизайн исследования

Рисунок 2. Динамика площади «облака» скаттерограммы в группах в течение 3 месяцев**Рисунок 3.** Сравнение прироста площади «облака» скаттерограммы в группах

прогнозом при сердечно-сосудистой патологии [12] выявленное увеличение площади «облака» в группе вмешательства следует трактовать как положительное влияние тиоктовой кислоты на течение постинфарктного периода у этих пациентов.

Проведенное исследование имеет определенные ограничения, связанные как с небольшим объемом выборки, так и с суррогатным характером оценки эффективности лечения. В тоже время полученные результаты обнадеживают и актуализируют необходимость дальнейшего изучения с оценкой влияния тиоктовой кислоты на клинически значимые исходы. Также исследование подчеркивает важность определения вариабельности сердечного ритма с расчетом площади «облака» скаттерограммы у больных СД2 в подострой стадии инфаркта миокарда с целью диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии и рассмотрения ее в качестве дополнительной терапевтической цели.

Рисунок 4. Пример «облака» скаттерограммы

ВЫВОДЫ

Применение тиоктовой кислоты в суточной дозе 600 мг в течение 3 месяцев для лечения диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, сопровождается значительным улучшением показателей вариабельности сердечного ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364: 937-952.
2. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*, 2011, 124(1): 40-47.
3. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndrome. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 1457-1463.
4. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK et al. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 772-778.
5. Vujosevic S, Zamaklar M, Belada N, Stamatovic S. Mortality after acute myocardial infarction: significance of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy (CDAN). *Med Arch*, 2012, 66(5): 296-299.
6. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1553-1579.
7. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Способ диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Патент РФ 2336811. 2008.
8. Бушуева А.В., Ботова С.Н., Починка И.Г., Морозова Е.П., Фролов А.А., Стронгин Л.Г. Диагностика кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с подострой стадией инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Современные технологии в медицине*, 2016, 8(2): 53-58.
9. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I et al. Oral Treatment with Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy-The SYDNEY 2 Trial. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2365-2370.
10. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 369-373.
11. Стручкова Ю.В., Починка И.Г., Морозова Е.П. Применение тиоктовой кислоты при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский альманах*, 2011, 3(16): 168-171.
12. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*, 1998, 98(15): 1510-1516.



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И КАРДИОБЕЗОПАСНОСТЬ АЛОГЛИПТИНА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Согласно данным IDF (2016), 1 из 11 взрослых болен сахарным диабетом (СД). Общее число больных СД составляет 415 млн человек. К 2040 г., по прогнозам аналитиков Международной диабетологической федерации, численность больных увеличится и данным заболеванием будет страдать 1 из 10 жителей. Крайне важно поддержание всех показателей углеводного обмена (глюкозы натощак и постприандиально, HbA1c) в пределах целевых значений. Существующие в настоящее время рекомендации уже не регламентируют и не дают жестких указаний на приоритетное использование той или иной группы сахароснижающих препаратов или того или иного лекарственного средства. В основе выбора – пациентоориентированный подход, базирующийся на эффективности и безопасности препаратов. На основании многочисленных клинических исследований доказана эффективность и безопасность алоглиптина в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы ДПП4, алоглиптин, кардиобезопасность, эффективность.

A.S. AMETOV, MD, Prof., E.V. DOSKINA, PhD in medicine

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MODERN POSSIBILITIES OF THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS. EFFECTIVENESS AND CARDIOSAFETY OF ALOGLIPTIN FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

According to the IDF (2016) 1 of 11 adult patients suffers from diabetes mellitus (DM). The total number of diabetic patients is 415 million. By 2040, according to analysts of the International Diabetes Federation, the number of the sick increases and the disease will affect 1 in 10 people. It is extremely important to maintain all indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose and postprandial, HbA1c) within the target values. Currently existing recommendations are not obligatory and do not give the strict guidance on the priority use of a group of hypoglycemic drugs and other drugs. The choice of patient-orientated approach, based on the effectiveness and safety of drugs. On the basis of numerous clinical studies have proven the effectiveness and safety of Alogliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, inhibitors DPP 4, alogliptin, cardioesophageal, efficiency.

Согласно данным Международной диабетологической федерации (IDF) (2016 г.) [1], 1 из 11 взрослых болен сахарным диабетом (СД). Общее число больных СД составляет 415 млн человек. К 2040 г., по прогнозам аналитиков IDF (1), численность больных увеличится и данным заболеванием будет страдать 1 из 10 жителей. Таким образом, распространенность диабета приобретает масштабы пандемии. В 2013 г. от причин, ассоциированных с СД, в мире умерло 5,1 млн человек [2], однако, по данным International Diabetes Federation 2016 г., каждые 6 с погибает пациент с СД.

В России на (1 января 2015 г.) заболеваемость СД составила примерно 4,1 млн человек, однако, по неофициальным оценкам, она приблизилась к значениям более 9–10 млн человек, данные на 01.01.2016 представлены в таблице 1. Наиболее распространенным в настоящее время является СД 2-го типа (около 90% от общего числа больных в России).

Снижение качества жизни и высокая смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль.

Согласно «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» [4] выбор целевых значений гликемии должен быть индивидуализирован, но базироваться на следующих показателях:

- Возраст пациента
- Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ)
- Наличие осложнений
- Степень риска развития тяжелых гипогликемических состояний

На основании данных показателей разработан алгоритм (табл. 2) индивидуализации выбора целевых значений гликемии [4].

Крайне важно поддержание всех показателей углеводного обмена (глюкозы натощак и постприандиально, HbA1c) в пределах целевых значений (табл. 3).

Для этих целей в настоящее время применяются препараты следующих групп [4]:

- Сульфонилмочевины – стимулируют секрецию инсулина
- Глиниды – также оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина
- Бигуаниды – снижают продукцию глюкозы печенью и снижают инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани

Таблица 1. Данные Государственного регистра на 01.01.2016 [3]

Возрастная категория	СД 1-го типа	СД 2-го типа	Другие типы СД
Дети	20 517	1 495	54 435
Подростки	7 534	334	
Взрослые	227 530	3 988 718	

■ Тиазолидиндионы – снижают продукцию глюкозы печенью и снижают инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани.

■ Ингибиторы α -глюкозидазы – замедление всасывания углеводов в кишечнике.

■ Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью, а также замедление опорожнения желудка, уменьшение потребления пищи, снижение массы тела.

■ Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (ИДПП4) – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью.

■ Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины) – снижение реабсорбции глюкозы в почках, снижение массы тела, инсулиннезависимый механизм действия.

■ Инсулины – все механизмы, свойственные эндогенному инсулину.

Существующие в настоящее время рекомендации уже не регламентируют и не дают жестких указаний на приоритетное использование той или иной группы сахароснижающих препаратов или того или иного лекарственного средства [4, 7]. В основе выбора пациентоориентированный подход [4, 8]. На выбор лекарственного препарата оказывают влияние в первую очередь эффективность и безопасность. В последние годы возрос научно-практический интерес к изучению роли инкретинов в регуляции секреции инсулина, а следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Инкретины представляют собой гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Таким образом, это является своеобразным защитным механизмом от развития гипогликемии. Глиптины представляют собой разнообразную группу соединений, которые по особенностям фармакокинетики можно условно разделить на пептидомиметики и непептидомиметики. Все глиптины представляют собой конкурентные обратимые ингибиторы протеаз класса ДПП-4. Они уменьшают активность ДПП-4 в плазме на 70–90% в постоянном режиме в течение 24 ч с повышением уровней ГПП-1 (от 1,5 до 4 раз). Важно отметить, что препараты данной группы не проходят через гематоэнцефалический барьер, не имеют прямого влияния на

центры насыщения и в отличие от ГПП-1 агонистов не оказывают влияния на опорожнение желудка [9]. Фармакокинетические различия глиптинов, предположительно, отражаются на их кардиоваскулярных эффектах. Отличия также заключаются в терапевтических дозах и кратности дозирования препаратов этой группы. К числу ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных и активно применяемых в настоящее время в России, относятся: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Основными отличиями указанных препаратов друг от друга является:

- активность,
- селективность,
- биодоступность при пероральном приеме,
- период полураспада,
- связывание с белками плазмы крови,
- наличие активных или неактивных метаболитов,
- пути экскреции,
- возможности коррекции дозы при коморбидных состояниях или осложнениях сахарного диабета, например при почечной и/или печеночной недостаточности,
- потенциальные лекарственные взаимодействия.

Так, представитель класса ИДПП4 – алоглиптин (Випидия) – является высокоселективным ингибитором ДПП4. Алоглиптин представляет собой производное пиримидиндиона. Он является высокоселективным глип-

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ менее 5 лет
Отсутствует риск тяжелых макрососудистых осложнений и/или риск тяжелых гипогликемий *	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть риск развития тяжелых макрососудистых осложнений или риск развития тяжелых гипогликемий	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

Примечания. * Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются:

- Тяжелая гипогликемия в анамнезе
- Бессимптомные гипогликемии различного генеза
- Длительный стаж сахарного диабета
- Коморбидные состояния – хроническая болезнь почек С3, деменция, нарушения когнитивных функций и т. д.

Таблица 3. Соответствие целевых значений HbA1c с основными показателями углеводного обмена [4]

HbA1c, %	Глюкоза натощак, ммоль/л (определяется в плазме)	Глюкоза в плазме постпрандиально, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

тином со средним временем максимальной концентрации около 1–2 ч [10–12]. Его селективность в отношении данного фермента в 10 000 раз выше, чем к ДПП 8 и ДПП 9 [5, 6].

Основываясь на имеющихся данных, алоглиптин заявил о себе как о высокоэффективном препарате как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Так, в ряде исследований (часть из них двойные слепые плацебо-контролируемые) при сочетании алоглиптина с метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом и инсулином значительно улучшался гликемический контроль по сравнению с группами сравнения [13–16].

Важно отметить, что требования к современным сахароснижающим препаратам «ужесточаются» – они должны обладать многоплановым патогенетически обусловленным воздействием, с одной стороны, с другой – иметь хороший профиль безопасности. Это в первую очередь касается кардиологической безопасности.

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care). Основной его задачей было изучение влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2-го типа в возрасте старше 18 лет, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. В исследовании приняло участие 5 380 пациентов из 49 стран. Первичными конечными точками была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [16, 17]. Анализ результатов, полученных в исследовании EXAMINE, доказал эффективность и кардиологическую безопасность алоглиптина у больных СД 2-го типа в сравнении с плацебо, в т. ч. у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском: частота развития событий первичной конечной точки (ПКТ) в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий), что ненамного отличалось от группы плацебо – 11,8% (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16) (рис. 1).

Крайне важно, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с алоглиптином, не отмечено отрицательной кардиальной динамики с ранее верифицированной сердечной недостаточностью. Это было также доказано посредством мониторингирования концентрации NT-pro-BNP. Согласно рекомендациям Европей-

ского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2001 г., для объективной оценки как диагностики, так и динамических изменений сердечной недостаточности необходимо определение данного показателя. Точки исследования – до начала терапии и через 6 месяцев. При анализе полученных результатов не отмечено статистически значимых изменений в сравнении с исходными значениями [16, 17].

Также изучалось влияние алоглиптина на массу тела и атерогенные фракции липопротеидов. Так, в 26-недельном исследовании III фазы у больных с лекарственно-наивным СД2 применение алоглиптина способствовало значительно более выраженному улучшению гликемического контроля по сравнению с группой плацебо. Отмечено достижение заданных целевых уровней гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} < 6,5\%$ или $< 7\%$) у большего количества пациентов. Кроме того, не было статистически или клинически значимых изменений массы тела в обеих группах применения алоглиптина по сравнению с группой плацебо. Отмечалось также значимое ($p < 0,006$) улучшение общего уровня холестерина в группах применения алоглиптина после 26 недель лечения [19].

В исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) также оценивалась сердечно-сосудистая безопасность и эффективность алоглиптина, применяемого в 2 дозировках. Дизайн исследования – многоцентровое двойное слепое активно контролируемое рандомизированное исследование до 104 недель лечения с участием 2 639 пациентов в возрасте 18–80 лет. В качестве терапии применялись стабильные дозы метформина в комбинации с однократным приемом алоглиптина 12,5 мг ($n = 880$), алоглиптина 25 мг один раз в день ($n = 885$) или глипизид 5 мг 1 раз в день, титруемого до максимальной дозы 20 мг ($n = 874$). Первичной конечной точкой в исследовании служило среднее изменение от исходного уровня HbA_{1c} за 104 недели. При этом средний базовый уровень HbA_{1c} составил 7,6%, а снижение HbA_{1c} к 104-й неделе составило -0,68, -0,72 и -0,59% (для групп алоглиптина 12,5 и 25 мг и глипизид соответственно). Важно отметить, что обе дозы алоглиптина не уступали в эффективности глипизиду ($p < 0,001$), а алоглиптин 25 мг показал преимущество перед последним ($p = 0,010$). Концентрация глюкозы в плазме крови натощак снизилась на 0,05 и 0,18 ммоль/л

у пациентов, получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно, и увеличилась на 0,30 ммоль/л у получавших глипизид ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом). Таким образом, эффективность алоглиптина не вызывает сомнений.

Среднее изменение веса составило -0,68, -0,89 и +0,95 кг у получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг и глипизид соответственно ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом).

Рисунок 1. Частота развития ПКТ (по данным исследования EXAMINE)

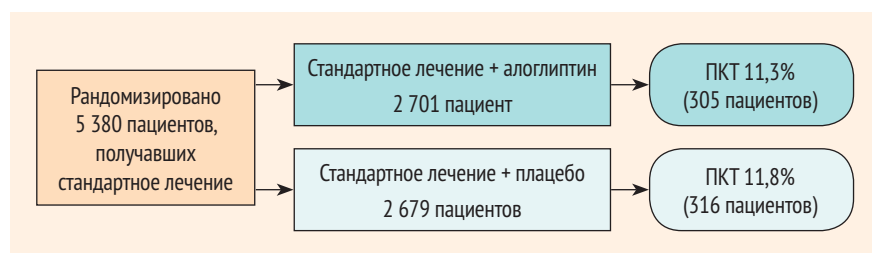
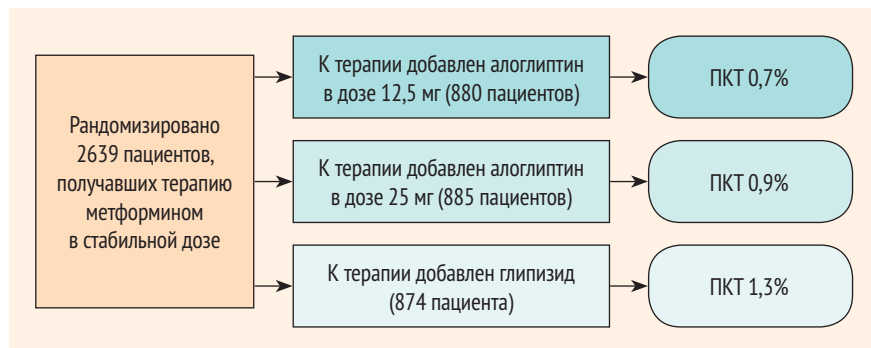


Рисунок 2. Дизайн и частота развития ПКТ в исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus)



Важным показателем безопасности является наличие/отсутствие гипогликемических состояний. Так, у 23,2% пациентов, получавших терапию глипизидом, зарегистрированы гипогликемические состояния. Существенно ниже была частота гипогликемий у пациентов, получавших алоглиптин: так, при применении дозы 12,5 всего у 2,5% пациентов, а при назначении 25 мг – у 1,4%.

Еще один показатель безопасности – обострение хронических или выявление острых соматических заболеваний. Так, у 1 пациента, получавшего терапию алоглиптином в дозе 25 мг, выявлен панкреатит, а также у 3 пациентов, получавших лечение глипизидом.

Кардиологическая безопасность, так же как и в исследовании EXAMINE, оценивалась по частоте развития событий первичной конечной точки (ПКТ), к которым относятся сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

Подтвержденные ПКТ произошли у 6 (0,7%) пациентов в группе алоглиптина на дозе 12,5 мг, у 8 (0,9%) пациентов в группе алоглиптина 25 мг и у 11 (1,3%) пациентов в груп-

пе пациентов, получавших терапию глипизидом (рис. 2). Распределение трех подкатегорий ПКТ было сходным во всех группах лечения [20, 21].

Принимая во внимание доказанную клиническую эффективность терапии пациентов препаратом алоглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с различными сахароснижающими препаратами в двойной или тройной комбинации – метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом и др., был проведен фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в России [22]. Сравнивались показатели клинико-экономической эффективности 5

препаратов, зарегистрированных в России на момент проведения исследования (2014):

- Алоглиптин в дозе 25 мг/сут.
- Линаглиптин в дозе 5 мг/сут.
- Саксаглиптин – 5 мг/сут.
- Ситаглиптин – 100 мг/сут.
- Вилдаглиптин – 100 мг/сут.

Отмечена эффективность всех групп препаратов: снижение гликированного гемоглобина на 0,8–1,18% – минимальное снижение на фоне терапии линаглиптином, а также максимальное снижение на фоне приема алоглиптина и вилдаглиптина – на 1,10 и 1,18 соответственно. Отмечено влияние различных препаратов на частоту развития осложнений сахарного диабета (суммирована авторами в таблице 4).

В данном исследовании для оценки влияния конечных точек, использованных в анализе эффективности, на прогноз возникновения осложнений СД 2-го типа использовались данные исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [23]. Так, число собы-

Таблица 4. Влияние терапии препаратами группы ингибиторов ДПП4 на частоту развития осложнений сахарного диабета [22]

Осложнение	Количество эпизодов на терапии				
	линаглиптином	ситаглиптином	саксоглиптином	вилдаглиптином	алоглиптином
Инсульт мозга	-7,10	-9,51	-8,7	-10,48	-9,77
Инфаркт миокарда	-33,6	-44,94	-41,16	-49,56	-46,2
Катаракта	-10,49	-14,03	-12,85	-15,47	-14,42
Слепота	-33,74	-45,13	41,34	-49,77	-46,4
Хроническая сердечная недостаточность	-5,63	-7,53	-6,9	-8,31	-7,74
Ампутации	-13,76	-18,40	-16,86	-20,30	-18,92
Микрососудистые осложнения	-67,49	-90,27	-82,67	-99,55	-92,80
Смерть от причин, ассоциированных с сахарным диабетом	-39,48	-52,81	-48,36	-58,23	-54,29
Смерть от других причин	-9,3	-12,43	-11,39	-13,71	-12,78

тий, предсказанных моделью, при добавлении к метформину различных ингибиторов ДПП-4 отражает благоприятный эффект снижения уровня гликированного гемоглобина на микрососудистые осложнения, такие как слепота, и на макрососудистые (инфаркт миокарда и зависимость от препаратов риск кардиоваскулярных осложнений) [22].

Важное значение в свете современной экономической ситуации представляют выводы, сделанные авторами:

1. На основании моделирования развития осложнений СД 2-го типа было определено, что добавление ингибиторов ДПП-4 к терапии метформином позволяет за 10 лет на 1000 пациентов дополнительно избежать от 34 до 50 случаев слепоты, от 34 до 50 случаев инфаркта миокарда, от 7 до 10 случаев инсульта мозга, от 14 до 20 случаев ампутации нижних конечностей за счет дополнительного снижения уровня HbA1c. В частности, добавление препарата алоглиптин (Випидия) к терапии метформином позволяет дополнительно избежать 46 случаев слепоты, 46 случаев инфаркта миокарда, 10 инсультов и 19 ампутаций на 1000 пациентов за 10 лет.
2. Анализ экономической эффективности применения ингибиторов ДПП-4 показал, что затраты на лекарственные средства составили 17 644,95 руб., 23 761,76 руб., 15 922,86 руб., 18 212,28 и 13 531,07 руб. для препаратов линаглиптин (Тражента), ситаглиптин (Янувия), вил-

даглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиз) и алоглиптин (Випидия) соответственно за год терапии СД 2-го типа. Затраты на терапию СД 2-го типа минимальны при использовании препарата алоглиптин.

3. Сокращение прямых и непрямых затрат на терапию пациентов с СД 2-го типа при применении алоглиптина составляет 6 790,53 руб., 10 488,73 руб., 1 703,68 руб. и 5 713,38 руб. в год по сравнению с терапией линаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином и саксаглиптином соответственно.
4. Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY (показатель, отражающий число сохраненных лет качественной жизни человека) при добавлении алоглиптина к метформину в соответствии со стандартами медицинской помощи при СД 2-го типа составляет 27 150 руб. за 1 QALY. С учетом «порога готовности платить» в 1 648 924 руб. применение алоглиптина для повышения качества жизни пациентов, страдающих СД 2-го типа, в РФ является экономически оправданным.

Таким образом, эффективность и безопасность алоглиптина не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями. А сокращение прямых и непрямых затрат на терапию пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без потери клинической эффективности позволит оптимизировать расходы.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.diabetesatlas.org>.
2. International Diabetes Federation, 2013. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition. www.idf.org/diabetesatlas.
3. http://hsha.ru/wp-content/uploads/2016/11/24_11_Diabet_registr.pdf.
4. Алгоритм специализированной помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8 выпуск), М., 2017.
5. Feng J, Zhang Z, Wallace MB et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidylpeptidase 4. *J. Med. Chem.*, 2007, 50: 2297-2300.
6. Christopher R, Covington P, Davenport M et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of dipeptidylpeptidase 4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin. Ther.*, 2008, 30: 13-27.
7. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl. 1): 1-94.
8. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 140-9.
9. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 989-1001.
10. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Karim A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2008, 30: 499-512.
11. Ndeof UA, Okoli O, Erowele G. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71: 103-109.
12. Jarvis CI, Cabrera A, Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 2013, 47: 1532-1539.
13. 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.
14. Pratley 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.
15. Pratley 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.
16. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(Suppl 3): 21-29.
17. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE, Perez A, Wilson C, Zannad F. 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: 620-626.
18. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2015, 385: 2067-2076.
19. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, on behalf of the Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 334-356.
20. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 1239-1246.
21. Терехова А.Л., Петунина Н.А. Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа: Фокус на алоглиптин. *Медицинский Совет*, 2016, 3: 38-46.
22. Недогада С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа. *Качественная клиническая практика*, 2015, 4: 43-52.
23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321: 405-412.

Сахарный диабет 2-го типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

ЭФФЕКТИВНОЕ
СНИЖЕНИЕ
HbA_{1c}^{*1-3}

БЫСТРОЕ
НАЧАЛО
ДЕЙСТВИЯ^{**1-5}

УСТОЙЧИВЫЙ
КОНТРОЛЬ
HbA_{1c}⁶



Випидия
алоглиптин

*Снижение гликированного гемоглобина на -0.5-0.8 %¹⁻⁵

**Значимое снижение глюкозы плазмы натощак отмечается уже через 1 неделю после начала терапии⁴

1. Nauck MA et al. Int J Clin Pract. 2009;63:46-55. 2. Pratley RE et al. Curr Med Res Opin. 2009;25:2361-2371. 3. Rosenstock J et al. Diabetes Obes Metab. 2009;11:1145-1152. 4. DeFronzo RA et al. Diabetes Care. 2008;31:2315-2317. 5. Pratley RE et al. Diabetes Obes Metab. 2009;11:167-176. 6. Del Prato S et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:1239-1246

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru

Дата выхода рекламы: июнь 2017 г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.



Сокращённая информация по назначению.

Торговое название препарата: ВИПИДИЯ.

Рег.номер: ЛП - 002644 от 08.10.2014.

МНН: Алоглиптин.

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг.

Показания к применению: Сахарный диабет 2-го типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.

Способ применения и дозы: Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформином, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приёма пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформином и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приёме в тройной комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению.**

Противопоказания: повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); 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 (частое): Головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.**

С осторожностью: Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Приём трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформином и тиазолидиндионом.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru
Дата выхода рекламы: июнь 2017 г.



КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

Даты проведения: 8-10 ноября 2017

Место проведения: Конгресс-центр здания Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат 36/9, ст.м. «Краснопресненская», «Баррикадная»)

Основная тема: Абдоминальная рентгенология и радиология

В программе конгресса:

- Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации в лучевой диагностике
- Школы и мастер-классы от представителей медицинской промышленности
 - Конкурс молодых радиологов
 - Сессии для рентгенлаборантов
- Студенческая Олимпиада по лучевой диагностике
 - Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество рентгенологов и радиологов

Президент Конгресса

член-корр. РАН Григорий Григорьевич Кармазановский

Президент ROPR

проф. Валентин Евгеньевич Сеницын

При участии

- European Society of Radioillogy
- Ассоциация медицинских физиков России
- Радиационно-онкологическое сообщество
- Общество ядерной медицины
- Национальное общество нейрорадиологов
- Общество интервенционных онкордиологов
- Общество торакальных радиологов
- Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- Российская ассоциация маммологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ОО «Человек и его здоровье»

Основные направления конгресса:

Медицинская визуализация:

- заболевания ЖКТ и брюшной полости
- маммология, женское здоровье
- неврология и нейрохирургия
- фтизиатрия и пульмонология
- сердечно-сосудистые заболевания
- неотложная диагностика
- онкология
- педиатрия
- системные заболевания

Ядерная медицина

Медицинская физика

Лучевая терапия

Ультразвуковая диагностика

Интервенционная радиология

Радиобиология, радиохимия

Информационные технологии, телемедицина

Радиационная гигиена и лучевая безопасность



Важные события и даты:

Подача заявок на доклады – 30 июня 2017 г.

Подача заявок на доклады и публикацию тезисов – до 1 сентября 2017 г.

Гарантированное бронирование проживания в отеле – до 15 сентября 2017 г.

Тезисы публикуются бесплатно,
с правилами оформления тезисов
можете ознакомиться на сайте
congress-ph.ru



ОО «Человек и его здоровье»

+7 (812) 380 3155; 380 3156

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «Ай Си Эс»

+7 (812) 380 3153; 380 3154

welcome@congress-ph.ru

www.medicine-congress.ru

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПРЕПАРАТОМ АКТОВЕГИН®

В статье обсуждаются возможности лечения диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин®. Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 567 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным болевой формой ДПН. Курс лечения состоял из 20 внутривенных капельных инфузий препарата Актовегин®, содержащего 2 г препарата (20%-ный раствор) с последующим приемом 1800 мг в сутки в течение 140 дней. Эффективность оценивалась по динамике изменения Общего симптоматического счета (ОСС) и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки), а также изменения Шкалы нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК) и качества жизни. В результате лечения достигнуто достоверное улучшение ОСС в группе пациентов, получавших Актовегин®, по сравнению с плацебо ($p = 0,0003$), улучшение вибрационной чувствительности ($p = 0,08$), сенсорной составляющей ШНН-НК ($p = 0,021$) и ментальной составляющей качества жизни. Таким образом, лечение болевой формы ДПН у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин® по указанной схеме приводит к улучшению различных показателей функции периферических нервов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая периферическая полинейропатия, лечение препаратом Актовегин®.

E.U. KOMELYAGINA, M.B. ANTSEFEROV

Endocrinology Dispensary of the Department of health of Moscow city

TREATMENT OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY WITH ACTOVEGIN® IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS.

The possibilities of treatment of diabetic polyneuropathy with Actovegin® are discussed in this publication. In the multicenter, randomized, double-blind trial 567 patients with type 2 diabetes received 20 intravenous infusions of 20% solution of Actovegin® or placebo followed by 1800 mg of Actovegin® in tablets or placebo for 140 days. The effectiveness was assessed by changes of Total Symptom Score and vibration perception as primary outcomes, neuropathy impaired score of the lower limbs (NIS-LL) and quality of life as secondary end points. Treatment with Actovegin resulted in significant improvement in TSS ($p = 0,0003$), sensory component of NIS-LL ($p = 0,021$), improvement of vibration perception ($p = 0,08$) and mental domain of quality of life. Thus, treatment of diabetic distal polyneuropathy with Actovegin® in type 2 diabetic patients improves different functions of peripheral nerves.

Keywords: diabetes mellitus type 2, diabetic peripheral polyneuropathy, treatment with Actovegin®.

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) характеризуется наличием симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) после исключения других причин [1].

В среднем частота ДПН составляет 20–30%, или 2% новых случаев в год [2]. Недавно получены данные о том, что ДПН распространена в 13% случаев среди больных с нарушением толерантности к глюкозе и в 11,3% случаев при нарушении уровня глюкоза натощак [3]. Эти данные говорят о том, что ДПН является не только одним из самых распространенных осложнений СД, но и развивается гораздо раньше клинической манифестации СД. В 16–26% случаев ДПН сопровождается болевым синдромом [4, 5] и существенно снижает качество жизни больных за счет болевой симптоматики и психоэмоциональных факторов, ограничивающих как общение с окружающими, так и выполнение рутинных дел [6]. Однако наибольшая опасность ДПН заключается в том, что это

основной фактор риска развития язвенных дефектов стоп (нейропатическая форма синдрома диабетической стопы) и нейроостеоартропатии (стопа Шарко). Поэтому своевременное выявление и последующее лечение ДПН является чрезвычайно важной задачей клинической диабетологии.

Актовегин® – депротеинизированный гемодиализат, который получают из крови телят методом ультрафильтрации. Препарат содержит низкомолекулярные частицы с максимальным весом, не превышающим 5000 Дальтон. В его состав входят как неорганические вещества (хлориды, фосфаты, натрий, калий, кальций, магний и т. д.), так и органические компоненты (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, гликофинголипиды, продукты промежуточного обмена). Актовегин® не содержит протеины, за счет чего его антигенный потенциал является минимальным.

Спектр действия препарата достаточно широк и базируется на неспецифической стимуляции клеточного метаболизма. В результате усиливается захват клетками кисло-

Таблица 1. Общий симптоматический счет

Жалоба	Интенсивность			Частота		
Отсутствует (0)	Слабая (1)	Средняя (2)	Сильная (3)	Иногда (0)	Часто (0,33)	Постоянно (0,66)
Стреляющая боль						
Жжение						
Онемение						
Покалывания						

рода и глюкозы. Кроме того, Актовегин® влияет на процессы окисления, сдвигая окислительно-восстановительный потенциал в сторону увеличения окисленных продуктов. Под его воздействием повышается содержание энергетически насыщенных субстанций, таких как АТФ и креатин фосфат. Хорошо известен инсулиноподобный эффект препарата, который, по мнению экспертов, может быть связан с наличием в его составе как инозитол-фосфат олигосахаридов, так и отдельной физиологической субстанции, ответственной за данный эффект [7, 8].

Благодаря указанным свойствам Актовегин® применяется в неврологии при лечении нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатий различного генеза и т. д. Эти же свойства препарата легли в основу гипотезы о его положительном влиянии на течение ДПН. Актовегин® способен предотвращать повреждение и гибель клеток вследствие гипоксии, что в условиях сниженного эндоневрального кровотока при ДПН имеет важное значение. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что Актовегин® приводит к увеличению количества нейронов, аксональной длины, числа нейрональных синаптических связей и подавлению апоптоза. Данные свойства зависят от дозы препарата [9].

Впервые эффект препарата Актовегин® на течение ДПН был оценен в 1987 г. в плацебо-контролируемом исследовании с участием 70 пациентов. Было продемонстрировано, что под его воздействием повышается скорость проводимости импульса по нерву, снижается интенсивность аллодинии, улучшается субъективное состояние больных [10].

В 2008 г. закончилось многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Актовегин® в лечении больных СД2 с ДПН. В исследовании приняли участие 567 пациентов СД2, из них 281 человек получали препарат, а 286 – плацебо. Курс лечения состоял из внутривенных капельных вливаний 20%-ного раствора Актовегин® 1 раз в сутки в течение 20 дней, после чего прием препарата продолжался в виде таблеток по 1 800 мг в сутки (600 мг × 3 раза в день) в течение 140 дней. В исследование включались пациенты в возрасте 18–65 лет без признаков нарушения магистрального кровотока нижних конечностей, с уровнем HbA1c < 10%, наличием характерных нейропатических жалоб. Оценка жалоб проводилась на основании Общего симптоматического счета (ОСС).

При заполнении ОСС учитывается интенсивность («признака нет», «выражен слабо», «средняя степень выраженности», «проявлен в тяжелой степени») и частота появления жалобы («иногда», «часто», «постоянно») за последние 24 ч (табл. 1).

В исследование включались пациенты со значениями ОСС ≥ 6 баллов, т. е. достаточно выраженной болевой симптоматикой. Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи биотезиометра. Критерием включения были значения вибрации ≤ 30 вольт, при норме 7–10 вольт. Пациенты с отсутствием вибрационной чувствительности или уровнем, превышающем 30 вольт, в исследование не включались. Кроме того в исследование не включались пациенты с язвенными дефектами стоп (СДС), асимметричной нейропатией, полинейропатией другой этиологии (не вследствие СД), злоупотребляющие алкоголем, а также с наличием тяжелой сопутствующей патологии (сердечная и/или легочная недостаточность, олиго- или анурия, уровень креатинина > 120 ммоль/л (27)).

Оценка эффективности проводилась по изменению показателей ОСС и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки). Кроме того, анализировалась динамика таких параметров, как Шкала нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК), оценивающая объективные показатели состояния различных видов чувствительности, мышечную слабость, коленные и ахилловы рефлексы и воздействие курса лечения на качество жизни пациентов (вторичные конечные точки). Результаты статистического анализа продемонстрировали достоверное уменьшение показателей шкалы ОСС в группе пациентов, получающих Актовегин, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$) (рис. 1). Вибрационная чувствительность также имела четкую тенденцию к снижению в группе, получающей препарат, по сравнению с плацебо ($p = 0,08$) (рис. 2). Показатель улучшения вибрационной чувстви-

тельности ОСС и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки). Кроме того, анализировалась динамика таких параметров, как Шкала нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК), оценивающая объективные показатели состояния различных видов чувствительности, мышечную слабость, коленные и ахилловы рефлексы и воздействие курса лечения на качество жизни пациентов (вторичные конечные точки). Результаты статистического анализа продемонстрировали достоверное уменьшение показателей шкалы ОСС в группе пациентов, получающих Актовегин, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$) (рис. 1). Вибрационная чувствительность также имела четкую тенденцию к снижению в группе, получающей препарат, по сравнению с плацебо ($p = 0,08$) (рис. 2). Показатель улучшения вибрационной чувстви-

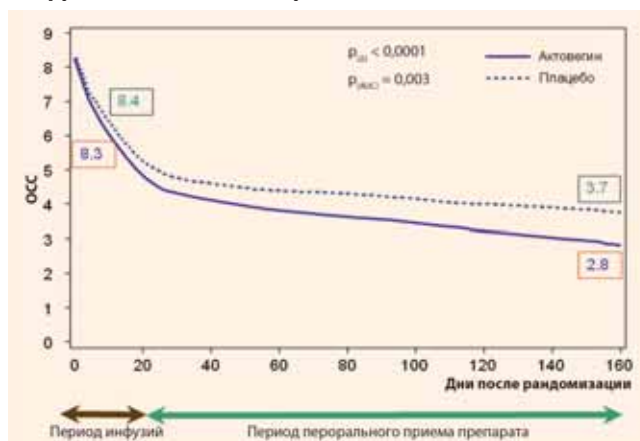
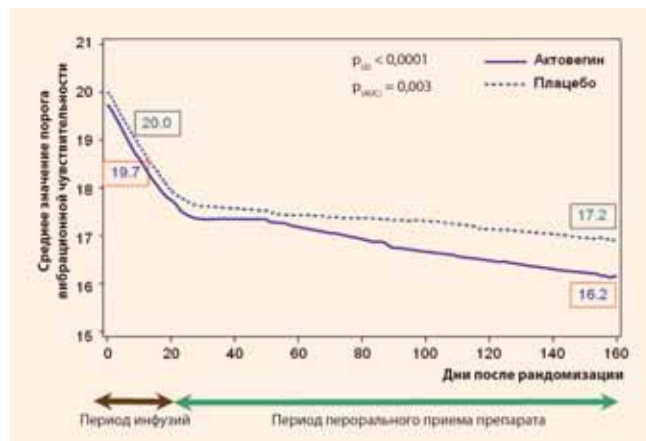
Рисунок 1. Динамика показателей ОСС в группе больных, получавших Актовегин®, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо

Рисунок 2. Динамика показателей вибрационной чувствительности в группе больных, получавших Актовегин®, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо



тельности является крайне важным, поскольку ее улучшение на 1 единицу ассоциировано со снижением риска развития первой язвы стопы на 5,6% [11]. На фоне лечения препаратом Актовегин® показатель вибрационной чувствительности улучшился на 3,5 единицы, что коррелирует с возможным снижением риска развития язв стопы у пациентов с ДПН на 19,6% [12]. При анализе воздействия препарата Актовегин® на ШНН-НК выявлено достоверно улучшение сенсорной составляющей ($p = 0,004$), тогда как влияния на моторный компонент не отмечалось ($p = 0,731$). Также достоверно улучшилась ментальная составляющая качества жизни ($p = 0,02$).

Таким образом, в проведенном исследовании выявлено положительное влияние препарата Актовегин® как на течение неврологических симптомов (снижение интенсивности болей, парестезии, онемения), так и неврологи-

ческого дефицита (улучшение показателей вибрационной чувствительности и сенсорного компонента ШН-НК) [13]. Учитывая тот факт, что нарушение вибрационной чувствительности является независимым фактором риска развития СДС, данное положительное влияние препарата имеет важное клиническое значение [11].

Помимо доказанного положительного воздействия Актовегина® на течение болевой ДПН, получены данные об улучшении капиллярного кровотока, увеличении плотности тонких нервных волокон в эпидермисе, активации ангиогенеза на доклинической стадии ДПН у больных СД2 [15].

Таким образом, в арсенале врачей есть эффективный препарат патогенетической направленности для лечения ДПН не только на стадии ярко выраженных клинических проявлений, но и на более ранних доклинических стадиях этого осложнения.

Помимо доказанного положительного воздействия Актовегина® на течение болевой ДПН, получены данные об улучшении капиллярного кровотока, увеличении плотности тонких нервных волокон в эпидермисе, активации ангиогенеза на доклинической стадии ДПН у больных СД2

В заключение хотелось бы отметить, что эффект фармакотерапии ДПН во много зависит от уровня компенсации углеводного обмена. При этом нельзя забывать о профилактических немедикаментозных мероприятиях, направленных на предотвращение возникновения язвенных дефектов стоп и ампутаций нижних конечностей. А это, прежде всего, обучение пациентов и членов их семей правилам ухода за ногами и поведения при появлении повреждений.



ЛИТЕРАТУРА

1. International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy, 1996.
2. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds.). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart, New York, 2003: 64-82.
3. Ziegler D, Rathmann W, et al. for the KORA Study Group. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is Associated with Abdominal Obesity and Macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 31: 2008, 464-9.
4. Daosi C, Bendow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med*, 2006, 23: 1021-4.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1518-22.
6. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Уварова О.М. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни у больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. *Сахарный диабет*, 2014, 17(2): 56-65.
7. Циглер Дан. Диабетическая периферическая нейропатия: клинические проявления, диагностика и лечение. М., 2009.
8. Elmlinger MW, Kriebel M and Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med*, 2011, 13: 266-274.
9. Dieckmann A, Kriebel M, Andriambeloson E et al. Treatment with Actovegin (R) improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2012, 120: 132-138.
10. Jansen W, Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study. *Med Welt*, 1987, 38: 838-841.
11. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, 1998, 21(7): 1071-1075.
12. Ряженев В.В., Горохова С.Г. Различные стратегии ведения пациентов с диабетической полинейропатией: моделирование клинических исходов и фармакоэкономический анализ. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 8: 14-18.
13. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetic Care*, 2009, August 20, 32(8): 1479-1484.
14. Abbot CA, Vileikyte L, Williamson S et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, 1998, 21: 1071-1075.
15. Фокина А.С., Строчков И.А., Зилов А.В. Актовегин в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. *Медицинский совет*, 2016, 11: 2-7.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

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

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Регистрационный номер: П №014635/03 от 05.04.2017 и ЛС-001323 от 26.04.2017. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; симптоматическое лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Детский возраст до 18 лет. Только для таблеток: непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность. Только для раствора для инъекций: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутриапно, внутривенно, внутримышечно, препарат можно добавлять к растворам для инфузий. В зависимости от степени тяжести клинической картины сначала следует вводить по 10-20 мл препарата внутривенно или внутриапно ежедневно; для дальнейшего лечения – по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно ежедневно или несколько раз в неделю. **Постинсультные когнитивные нарушения:** в остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5-7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 6 месяцев. **Деменция:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель или по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 20 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия:** по 800-2000 мг в сутки внутриапно или внутривенно капельно – до 4 недель или по 1-2 таблетки 3 раза в день (600-1200 мг/день) – от 4 до 6 недель. **Диабетическая полинейропатия:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день), продолжительность – от 4 до 5 месяцев. **Побочное действие.** Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока), крапивница, внезапное покраснение. Только для раствора для инъекций: миалгия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: июнь 2017.

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

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

РОЛЬ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В настоящее время доказано, что гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом. В статье рассматриваются потенциальные механизмы воздействия гипогликемии на сердечно-сосудистую систему и вопросы самоконтроля гликемии при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, сердечно-сосудистый риск, контроль гликемии.

O.A. SHATSKAYA, PhD in medicine, S.S. KUKHARENKO, PhD in medicine

Endocrinology Scientific Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Glycaemia self-control role in prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus patients

Currently glycaemia is proved to be an independent risk factor of cardiovascular events in diabetes mellitus patients. The article considers potential hypoglycaemia action mechanisms on the cardiovascular system and glycaemia self-control issues in diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycaemia, cardiovascular risk, glycaemia control.

Высокие темпы роста заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД) за последние годы достигли масштабов эпидемии. Согласно данным Международной федерации диабета в 2015 г., в мире зарегистрировано 415 млн человек, страдающих СД, по прогнозам экспертов, к 2040 г. это число увеличится до 642 млн [1].

СД является хроническим прогрессирующим заболеванием с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности больных СД, при этом средняя продолжительность жизни сокращается на 7,5 года у мужчин и на 8,2 года у женщин [2].

Течение СД часто осложняется высоким риском возникновения гипогликемии, которая является значимым предиктором кардиоваскулярных событий, неблагоприятных клинических исходов и смертности у пациентов с СД 2-го типа [3–6]. По данным Connelly K.A. et al., в 2011 г. около 282 тыс. обращений в отделения неотложной медицинской помощи было связано с гипогликемией у больных СД [7]. Метаанализ проспективных и ретроспективных когортных исследований продемонстрировал, что тяжелая гипогликемия связана с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с СД 2-го типа (ОР 2,05; 95% ДИ 1,74–2,42, $p < 0,001$) [8]. При СД 1-го типа 6–10% смертей являются результатом бессимптомных нарушений ритма и проводимости сердца [9, 10]. В крупномасштабных исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT было показано, что интенсивный контроль глюкозы с достижением целевого значения гликированного гемоглобина сопровождался увеличением частоты гипогликемических эпизодов, риском возникновения тяжелой гипогликемии и высокой летальностью [11–13].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОГЛИКЕМИЙ

Американская диабетическая ассоциация выделяет следующие типы гипогликемии: тяжелая гипогликемия (требуется помощь посторонних лиц для купирования эпизода); документированная симптоматическая гипогликемия (имеются типичные симптомы гипогликемии при уровне гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л); бессимптомная гипогликемия (отсутствуют клинические признаки гипогликемии при уровне глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л); вероятная симптоматическая гипогликемия (симптомы гипогликемии, не подтвержденные определением глюкозы в крови) и относительная гипогликемия (типичные симптомы гипогликемии при нормальном уровне глюкозы в крови) [14].

ФАКТОРЫ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИИ

Чаще всего эпизоды гипогликемии возникают у пациентов на инсулинотерапии или получающих препараты сульфонилмочевины. Другими факторами риска являются пожилой возраст и когнитивные нарушения, почечная и печеночная недостаточность, длительность сахарного диабета, пропущенные или нерегулярные приемы пищи, автономная нейропатия, длительная физическая нагрузка, перенесенные эпизоды гипогликемии, больные с нарушенным распознаванием гипогликемии [7].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

Взаимосвязь между неблагоприятными кардиоваскулярными событиями и гипогликемией широко изучается, и уже определены потенциальные механизмы, объясняю-

шие негативное влияние гипогликемии на сердечно-сосудистую систему. Гипогликемия может приводить к нарушению электрической активности миокарда и вызвать нарушение коронарного кровотока, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца [15]. В первую очередь это связано с активацией симпатической нервной системы, которая является защитной реакцией на гипогликемию. Катехоламины оказывают непосредственное влияние на сердечно-сосудистую систему, увеличивая сократимость миокарда, ударный объем, сердечный выброс и, следовательно, потребность миокарда в кислороде. Это может индуцировать ишемию миокарда у больных с ИБС в анамнезе.

Во время гипогликемии возникает нарушение процессов реполяризации миокарда с удлинением интервала QT, что также является причиной развития нарушений ритма сердца (желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) и независимым предиктором внезапной смерти [16–18]. Избыток катехоламинов и гиперинсулинемия могут также вызвать гипокалиемию и увеличить внутриклеточную концентрацию кальция (Ca^{2+}). Это может привести к замедлению и асинхронизации процесса реполяризации в кардиомиоцитах, электрической неомогенности миокарда и возникновению нарушений ритма сердца [19].

Известно, что гипогликемия влияет на агрегацию тромбоцитов и изменяет некоторые компоненты воспалительного каскада. Гипогликемия резко увеличивает экспрессию Р-селектина (маркер активации тромбоцитов), фибриногена и фактора VIII наряду с уменьшением экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1. Нарушение баланса фибринолитической системы и усиление агрегации тромбоцитов и моноцитов способствуют увеличению частоты острых ишемических событий, наблюдаемых у пациентов с СД и гипогликемией [20].

Течение СД часто осложняется высоким риском возникновения гипогликемии, которая является значимым предиктором кардиоваскулярных событий, неблагоприятных клинических исходов и смертности у пациентов с СД 2-го типа

Во время гипогликемии повышается уровень циркулирующих воспалительных маркеров, таких как CD40, CD40-лиганд, интерлейкин-6, С-реактивный белок, а также маркеров окислительного стресса, провоспалительных и атеротромботических биомаркеров (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, VEGF, ФНО- α) [21]. Эндотелиальная дисфункция является ранним предиктором субклинического атеросклероза. Sommerfield et al. показали, что у больных СД 1-го типа гипогликемия приводит к снижению жесткости артериальной стенки и индекса аугментации, который является независимым предиктором смертности [22]. Комбинированное воздействие эндотелиальной дисфункции, воспалительных биомаркеров и нарушений свертывания крови повышает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Таблица. Рекомендуемая частота самоконтроля гликемии

Тип СД, терапия	Частота самоконтроля
СД 1-го типа	Не менее 4 раз ежедневно
СД 2-го типа в дебюте заболевания и при декомпенсации заболевания	Ежедневно несколько раз
СД 2-го типа, интенсифицированная инсулинотерапия	Не менее 4 раз ежедневно
СД 2-го типа, пероральная сахароснижающая терапия, добавление агонистов рецепторов ГПП-1 и/или базального инсулина	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю (не менее 4 раз в сутки) в неделю
СД 2-го типа, готовые смеси инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю (не менее 4 раз в сутки) в неделю
СД 2-го типа, диетотерапия	1 раз в неделю в разное время суток
СД любого типа во время беременности	Не менее 7 раз в сутки (перед едой и через 1 ч после приема пищи, на ночь, при необходимости в 3 и 6 ч)

КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ

Основной задачей для предупреждения гипогликемий, замедления прогрессирования СД и связанных с ним осложнений является достижение оптимального гликемического контроля. Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии осуществляется по уровню гликозилированного гемоглобина каждые 3 месяца. Однако данный показатель не отражает вариабельности гликемии в течение суток, показатели гликемии перед основными приемами пищи и после еды, наличие и частоту эпизодов гипогликемии, поэтому ежедневный самоконтроль гликемии имеет важное значение для больных СД.

Исследование уровня гликемии следует проводить достаточно часто, поскольку частота определений глюкозы крови коррелирует с эффективностью гликемического контроля [23]. Самоконтроль гликемии позволяет оценить не только гликемический профиль в течение суток, но и вариабельность гликемии в ответ на изменения в питании, физическую нагрузку, оценить эффективность сахароснижающей терапии, влияние интеркуррентных заболеваний, стресса и других факторов на показатели гликемии. Частота самоконтроля зависит от типа СД, сахароснижающей терапии и степени компенсации углеводного обмена (табл.) [24].

ГЛЮКОМЕТРЫ

Для самоконтроля гликемии применяют глюкометры – портативные системы контроля уровня глюкозы в крови. В настоящее время на рынке представлен большой ассортимент глюкометров, которые делятся на фотометрические и электрохимические. Основными фермен-

тами, используемыми в глюкометрах, являются глюкозооксидаза и глюкозодегидрогеназа. В фотометрических глюкометрах ферменты, взаимодействуя с глюкозой крови, изменяют цвет тестовой зоны тест-полоски пропорционально уровню гликемии и с помощью спектрометра регистрируется изменение окраски. Чем ярче цвет, тем выше уровень глюкозы крови. В большинстве электрохимических систем измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови (рис. 1).

При выборе глюкометра необходимо обращать внимание на точность прибора. В соответствии с требованиями стандарта ISO 15197-2013 более 95% результатов определения глюкозы крови с помощью глюкометра должны быть в пределах $\pm 0,8$ ммоль/л для уровня глюкозы крови $< 5,6$ ммоль/л и $\pm 15\%$ для уровней глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л от результатов измерения эталонным лабораторным методом [25].

На результат исследования может влиять ряд факторов:

- неправильное кодирование глюкометра;

- нарушение условий хранения и истекший срок годности тест-полосок;

- температура окружающей среды (точность прибора снижается при температуре ниже 10°C и выше 45°C);

- несоблюдение правил гигиены перед проведением теста (из фруктов на кожу может попадать глюкоза и искажать результат);

- обработка кожи спиртом может также повлиять на результат;

- гематокрит (наиболее точно большинство тест-полосок работает при гематокрите в диапазоне 30–55%);

- необходимо учитывать прием лекарственных препаратов, содержащих другие углеводы (мальтоза, ксилоза, галактоза, икодекстрин).

Исследование уровня гликемии следует проводить достаточно часто, поскольку частота определений глюкозы крови коррелирует с эффективностью гликемического контроля

Рисунок 1. Электрохимическая технология глюкометра

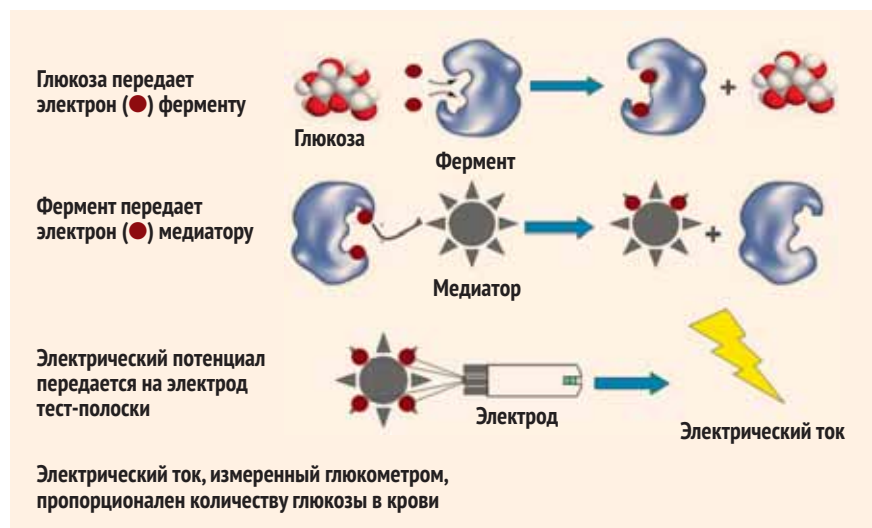
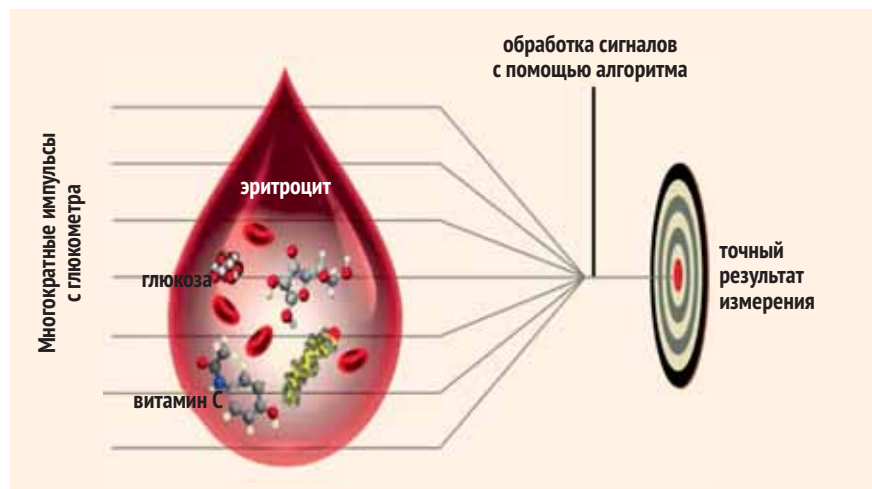


Рисунок 2. Мультиимпульсная технология



Особый интерес представляет глюкометр, который благодаря высокой точности результатов измерений повышает эффективность управления СД.

Повысить точность измерения позволяет мультиимпульсная технология, которая использует для анализа образца несколько электрических импульсов, то есть происходит многократная оценка одной капли крови, при этом точность измерения сравнима с лабораторной. Это дает более полную картину, чем результат однократного измерения, и позволяет компенсировать влияние различных факторов на результат измерения (рис. 2).

Использование технологии «Без кодирования» означает, что прибор сам автоматически кодируется при введении тест-полоски, это сокращает время на проведение теста, снижает риск ошибок при получении результатов и расчете дозы вводимого инсулина и, соответственно, снижает риск возникновения эпизодов гипо- и гипергликемий.

Тест-полоска с устойчивым к действию неглюкозных сахаров и кислорода ферментом флавинадениндуклеотид-глюкозодегидрогеназой (ФАД-ГДГ) и новым медиатором обеспечивает отсутствие интерференции с мальтозой и галактозой, способствует высокой скорости передачи электрического потенциала. Тест-полоски остаются стабильными при разнообразной температуре хране-

ния – от 0 до 30°, минимизируются ошибки измерений, обусловленные высокой концентрацией в крови некоторых веществ (парацетамол, аскорбиновая кислота, мочевиная кислота, билирубин, холестерин, триглицериды). Медиатор также помогает легко и точно фиксировать показания глюкозы в крови даже при низком уровне гликемии. В патентованный алгоритм прибора заложены математические формулы, с помощью которых рассчитывается итоговый результат.

Преимуществами системы самоконтроля являются также технология капиллярного всасывания крови тест-полоской с детектором недозаполнения, маленький объем капли крови (0,6 мкл) для проведения теста, быстрое время измерения (5 с), система корректировки результата в зависимости от значения гематокрита крови. Память прибора рассчитана на 480 измерений.

В работе с глюкометром можно использовать два режима: основной и расширенный. Основным режимом позволяет получить краткую информацию о повышенных и пониженных значениях за 7 дней, среднее значение за 14 дней. Расширенный режим, кроме вышеперечислен-

ных опций, позволяет установить метки «До еды» и «После еды», узнать среднее значение гликемии за 7 и 30 дней, среднее значение до и после еды за 30 дней, настроить напоминания о проведении тестирования, установить личные настройки высоких и низких значений.

Во время гипогликемии возникает нарушение процессов реполяризации миокарда с удлинением интервала QT, что также является причиной развития нарушений ритма сердца (желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) и независимым предиктором внезапной смерти

Таким образом, самоконтроль гликемии с использованием современных моделей глюкометров позволит комфортно и безопасно достигнуть целей лечения, снизить риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и увеличить продолжительность и качество жизни больных сахарным диабетом.



ЛИТЕРАТУРА

- Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: www.who.int/ru/.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*, 2011, 364: 829–841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862.
- Bedenis R, Price AH, Robertson CM et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 3301–3308. doi: 10.2337/dc14-0908.
- McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 2012, 35: 1897–1901. doi: 10.2337/dc11-2054.
- Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC et al. ORIGIN Trial Investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3137–3144. doi: 10.1093/eurheartj/ehs332.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1410–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
- Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, Bhatt DK, Verta S. Cardiovascular Implications of Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2015, 132: 2345–2350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015946.
- Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*, 2013, 347: f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
- Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ, III Confirmation of hypoglycemia in the «dead-in-bed» syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract*, 2010, 16: 244–248. doi: 10.4158/EP09260.CR.
- Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: Mechanisms and implications. *Am J Med*, 2011, 124: 993–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.008.
- Duckworth W, Abairra C, Moritz T, Reda D, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360: 129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
- ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011, 364: 818–828. doi: 10.1056/NEJMoa1006524.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2013, 36: 1384–1395. doi: 10.2337/dc12-2480.
- Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2014, 37: 217–225. doi: 10.2337/dc13-0701.
- Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med*, 1999, 246: 299–307. PMID: 10475998.
- Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*, 2003, 289: 2120–2127. doi: 10.1001/jama.289.16.2120.
- Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia. *Acta Diabetol*, 2014, 51: 5–14. doi: 10.1007/s00592-013-0528-0.
- Zhang Y, Han H, Wang J, Wang H, Yang B, Wang Z. Impairment of human ether- α -go-gorelated gene (HERG) K⁺ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms. *J Biol Chem*, 2003, 278: 10417–10426. doi: 10.1074/jbc.M211044200.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 2005, 54: 2430–2435. PMID: 16046311.
- Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 3301–3308. doi: 10.2337/dc14-0908.
- Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, Frier B M. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E1274–E1279. doi: 10.1152/ajpendo.00114.2007.
- Healy SJ, Dungan KM. Monitoring Glycemia in Diabetes. *Med Clin N Am*, 2015, 99: 35–45. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.017.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017.
- Официальный сайт Международной организации по стандартизации [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iso.org>.

ПРЕИМУЩЕСТВА, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИТАГЛИПТИНА

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Частота хронической болезни (ХБП) при СД 2-го типа достигает 34,6–40%. Важность контроля гликемии для профилактики поражения почек и предупреждения прогрессирования нефропатии при СД2 доказана в многочисленных исследованиях. Наличие ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок. Ситаглиптин – ингибитор ДПП-4 разрешен к применению при любой стадии ХБП. Проведенные клинические исследования с участием ситаглиптина составляют мощную базу, которая свидетельствует об эффективности и безопасности препарата при ХБП. В статье приводятся данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о протективной роли ситаглиптина в развитии почечных повреждений. В экспериментах на животных выявлено, что подавление активности ДПП-4 ситаглиптином в почках приводит к регрессу почечных нарушений со снижением маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ингибитор ДПП-4, ГПП-1, ситаглиптин.

I.A. BONDAR, MD, Prof.

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

ADVANTAGES, SAFETY AND PROSPECTS OF SITAGLIPTIN APPLICATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The incidence of chronic kidney disease (CKD) in Type 2 Diabetes Mellitus patients accounts for 34,6–40% of cases. The importance of glycemic control for the prevention of kidney damage and progression of nephropathy in T2DM patients is proven in numerous studies. The presence of CKD significantly limits the choice of antidiabetic drugs and requires changes in dosages. Sitagliptin-DPP-4 inhibitor is approved for use at any stage of CKD. Clinical studies involving Sitagliptin provide a powerful base demonstrating the effectiveness and safety of the drug in CKD. The article presents the data of clinical and experimental studies indicating the protective role of Sitagliptin in the development of renal damage. The animal experiments revealed that the suppression of the activity of DPP-4 by Sitagliptin in kidneys leads to regression of renal damage, with reduced markers of inflammation and endothelial dysfunction.

Key words: diabetes mellitus, chronic kidney disease, a DPP-4 inhibitor, GLP-1, Sitagliptin.

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем систем здравоохранения во всех странах мира. По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2014 г. в мире проживало более 387 млн человек, страдающих СД. Заболеваемость СД продолжает расти, и ожидается, что к 2035 г. число больных может достигнуть 592 млн человек, причем более 90% из них будут иметь СД2 [1]. По данным Государственного регистра СД, в Российской Федерации на 01.01.2015 г. было зарегистрировано 4,094 млн больных СД [2], однако последние клинко-эпидемиологические исследования показали, что реальная распространенность СД в России превышает зарегистрированную в 2–3 раза [3, 4]. СД является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний, при этом значительный рост расходов на лечение СД обусловлен развитием хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых осложнений, синдрома диабетической стопы, при этом частота осложнений СД выше у больных неконтролируемым СД [5].

Частота хронической болезни почек (ХБП) при СД2, по данным общей врачебной практики, достигает 34,6–40% [6, 7]. Развитие ХБП не только значительно увеличивает стоимость лечения больных, но и является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии, полинейропатии, синдрома диабетической стопы, увеличивает более чем в 2 раза смертность от инфаркта, инсульта [8, 9]. При проведении исследования частоты и особенностей течения ХБП в Новосибирской области ХБП была диагностирована у 737 (36,9%) из 2000 обследованных больных СД2, причем у 20% больных с ХБП отмечено снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [10]. Основной причиной развития ХБП при СД2 была артериальная гипертензия в сочетании с диабетической нефропатией (62,8%), типичные признаки диабетической нефропатии были выявлены у 22,6% больных, другие причины ХБП встречались в 14,5% случаев [10]. Большинство обследованных (70%) с ХБП не достигали целевых значений по уровню гликиро-

ванного гемоглобина (HbA1c). Выявлено несколько причин декомпенсации СД при ХБП: недостаточные дозы сахароснижающих таблетированных препаратов или инсулина, отсутствие правильной коррекции дозы в зависимости от СКФ, редкий контроль гликемии, развитие гипогликемий, не учитывалась сопутствующая терапия, влияющая на действие сахароснижающих лекарств. В то же время в данном исследовании прослеживалась достоверная взаимосвязь уровня гликемии с альбуминурией и функцией почек и, следовательно, больные с гипергликемией имели высокий риск быстрого прогрессирования ХБП. Факторы прогрессирования и регрессии диабетической нефропатии были изучены в исследовании STENO-2, где было показано, что увеличение на 1% HbA1c и наличие ретинопатии увеличивает прогрессирование ХБП (OR = 1,43 и OR = 2,43), а ремиссию диабетической нефропатии с исчезновением альбуминурии можно достичь при компенсации СД, терапии АГ и блокаде RAAS [11]. Важность контроля гликемии для профилактики поражения почек и предупреждения прогрессирования нефропатии при СД2 было показано в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [12]. В другом исследовании [13] при обследовании более

20 000 больных с СД и ХБП при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² доказана зависимость смертности от уровня HbA1c, причем авторы показали, что зависимость имеет U-образную форму (наибольшая смертность фиксировалась при высоких (>8%) и низких (<6,5%) цифрах HbA1c. У лиц со СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м² при показателе HbA1c от 7 до 9% риск развития терминальной почечной недостаточности увеличивался на 22%, а при HbA1c > 9% достигал 152% по сравнению с лицами, имевшими HbA1c менее 7%. Аналогичные показатели были у преддиализных больных (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²). Результаты исследования подчеркивают, что контроль гликемии важен для больных с СД и ХБП, но должен проводиться с большой осторожностью, и при интенсификации сахароснижающей терапии необходимо учитывать повышенный риск кардиоваскулярной смертности у больных СД при любой стадии ХБП. Особенно трудно контролировать гликемию у больных СД на диализной терапии, у этих пациентов также риск смерти выше при более высоких цифрах HbA1c, что подтверждают результаты четырехлетнего исследования: риск внезапной смерти был в 2 раза выше при HbA1c > 8% по сравнению с пациентами с HbA1c на уровне 6%. Аналогичные данные получены для инсульта и для сердечной недостаточности, но не для инфаркта миокарда [14]. Оптимальным уровнем HbA1c для больных с ХБП является показатель 7%, однако при гипогликемических состояниях возможно повышение целевого уровня гликированного гемоглобина до 7,5–8% [15].

Со снижением функции почек учащаются гипогликемии, изменяется потребность в лекарственных препаратах. Развитие гипогликемии при ХБП связывают со снижением ренального глюконеогенеза, гипопроteinемии, нарушением нутритивного статуса, снижением деградации инсулина, кумуляции сахароснижающих препаратов

и их метаболитов. Вследствие развития сопутствующей автономной нейропатии гипогликемии при ХБП могут протекать атипично, скрытно и проявляться резкими колебаниями гликемии, ухудшением течения сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, для каждого больного должны быть подобраны оптимальные показатели гликемического контроля и безопасная сахароснижающая терапия. Вместе с тем наличие ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок. Одним из основных препаратов в лечении СД 2-го типа является метформин, у больных с ХБП и СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м² прием метформина продолжают, однако СКФ необходимо проверять каждые 3–6 месяцев, при СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м² прием препарата продолжают с осторожностью, дозу метформина снижают, а мониторинг почечной функции должен проводиться каждые 3 месяца. Однако у многих больных при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² бывают ограничения по приему метформина: анемия, тяжелая сердечная, легочная недостаточность, дегидратации, дисфункция печени и др. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² применение метформина противопоказано [15]. Препараты сульфанилмочевины обладают выраженным гипогликемическим эффектом, лечение ими при снижении функции почек часто приводит к развитию гипогликемии вследствие кумуляции активных метаболитов и взаимодействия с другими лекарственными средствами, вытесняющими сульфанилмочевину из связи с белками, а также из-за влияния других, вышеперечисленных факторов.

Развитие ХБП не только значительно увеличивает стоимость лечения больных, но и является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии, полинейропатии, синдрома диабетической стопы, увеличивает более чем в 2 раза смертность от инфаркта, инсульта

Глитазоны у больных с ХБП применяются с большой осторожностью, так как могут вызвать задержку жидкости, прибавку массы тела, привести к ухудшению течения сердечной недостаточности, развитию остеопороза, рака мочевого пузыря. Не рекомендуется при ХБП назначать больным ингибиторы альфа-глюкозидазы из-за побочных эффектов: газообразование, диарея. Селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы, наряду с выраженным сахароснижающим действием, демонстрируют повышенную частоту мочевой и генитальной инфекции, что нежелательно у лиц с диабетом с поражением почек, кроме того, эти препараты не применяются при снижении СКФ < 45 мл/мин/1,73 м². Инсулинотерапия используется для лечения больных СД при любой стадии ХБП, однако по мере снижения функции почек потребность в инсулине снижается, у больных увеличивается частота и тяжесть гипогликемий. Лечение инсулинами требует тщательного подбора дозы, изменения схемы и

часто замены препарата инсулина. Следовательно, врач-эндокринолог при наличии у больного ХБП должен подобрать эффективную и безопасную терапию в условиях значительного ограничения выбора сахароснижающих препаратов. В такой ситуации представляется необходимым обсудить возможности применения у этих больных инновационных лекарственных средств инкретинового ряда – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ингибиторов ДПП-4).

С 2005 г. для лечения СД2 стали применяться инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта. Наибольшим сахароснижающим эффектом из изученных инкретинов обладает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), который секретируется преимущественно энтероэндокринными L-клетками дистальных отделов тонкой кишки. ГПП-1 реализует свои эффекты через связывание с трансмембранным G-рецептором. G-рецепторы представлены в различных тканях: в поджелудочной железе, легких, сердце, почках, желудке, кишечнике, мозге, периферических нейронах. При взаимодействии ГПП-1 с рецептором меняется конформация последнего, повышается уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к активации ферментов: протеинкиназы А и цАМФ-активированных обменных протеинов (ЕРАК), которые отвечают за непосредственную реализацию эффектов ГПП-1. ГПП-1 вызывает глюкозозависимое повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона, усиливает транскрипцию гена инсулина, стимулируя биосинтез последнего. Важным эффектом ГПП-1 является повышение пролиферации β -клеток и ингибирование их апоптоза. ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, подавляя его моторику, а проникая через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуя с рецепторами гипоталамуса, стимулирует возникновение чувства насыщения [16]. Но молекулы инкретинов быстро, в течение одной минуты подвергаются протеолитическому расщеплению под действием фермента дипептидилпептидазы (ДПП-4), которая отщепляет N-терминальный депептид от ГПП-1с деактивацией инкретина и потерей биологических эффектов [17]. Субстратом ДПП-4 являются также некоторые хемокины, нейропептиды и пептидные гормоны. Молекула ДПП-4 существует в двух формах: мембрано-связанной и растворимой. Растворимая форма циркулирует в плазме крови, образуясь из мембрано-связанной формы, последняя экспрессируется на поверхности многих клеток, в том числе клеток эндотелия, Т-лимфоцитов [18]. Расшифровка структуры ДПП-4 привела к разработке препаратов, блокирующих активность фермента ДПП-4 – ингибиторов ДПП-4. Сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 обусловлен воздействием на растворимую форму, а воздействие ингибиторов ДПП-4 на мембрано-связанную форму фермента обеспечивает плейотропные эффекты [18].

Ситаглиптин (Янувия, Merk Sharp & Dourm, США) был первым в мире одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4. В России препарат зарегистрирован в 2007 г. в дозировках 25, 50 и 100 мг (регистрационный номер ЛСР-003200/07-100117). Ситаглиптин ингибирует активность фермента ДПП-4 в течение 24

часов, при этом уровень эндогенного инкретина ГПП-1 возрастает в 2–3 раза [16]. В однородной когорте пациентов с СД2 было проведено исследование по сравнению уровней ингибирования ДПП-4 препаратами ситаглиптин, саксаглиптин и вилдаглиптин. Оказалось, что ситаглиптин обеспечивал значительно большую степень ингибирования ДПП-4 (около 90%), чем саксаглиптин или однократный прием вилдаглиптина. Максимальная степень ингибирования при приеме ситаглиптина развивалась через 24 часа, фармакодинамика препарата была стабильна с 3-го дня применения [19].

Наличие ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок

Ситаглиптин обеспечивает глюкозозависимую регуляцию функции β - и α -клеток поджелудочной железы, благодаря чему риск развития гипогликемии на этом препарате минимален. Ситаглиптин значительно снижает базальную и постпрандиальную секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, что позволяет значительно улучшить контроль гликемии за счет снижения продукции глюкозы печенью [16]. Именно этим объясняется эффективность ситаглиптина у пациентов с низким уровнем секреции инсулина при длительном течении СД2. Патогенетически обоснованный механизм действия ситаглиптина позволяет успешно использовать его у большинства больных СД2 как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфанилмочевины и инсулином. Продолжающиеся и уже проведенные рандомизированные клинические исследования (РКИ) с участием ситаглиптина (более 260 РКИ) составляют мощную базу, которая свидетельствует об эффективности и безопасности препарата. В многочисленных РКИ показано, что монотерапия ситаглиптином снижает HbA1c на 0,77–0,8%, но при выраженной декомпенсации СД (HbA1c > 10%) отмечено более значительное снижение HbA1c – на 3,1–3,3%. При стартовой комбинации ситаглиптина и метформина снижение HbA1c достигало 3,6% у декомпенсированных больных за 24 недели наблюдения [20]. При этом функция β -клеток под влиянием ситаглиптина не истощалась, а улучшалась, причем восстанавливалась как первая, так и вторая фазы секреции инсулина. Необходимо отметить, что все проведенные РКИ свидетельствуют, что нормализация гликемии у больных СД2 при приеме ситаглиптина в монотерапии или при сочетании ситаглиптина с метформинами не сопровождалась увеличением гипогликемических эпизодов – важного параметра безопасности любой сахароснижающей терапии. У больных с длительным течением СД, присоединение ситаглиптина к препаратам сульфанилмочевины позволяет снизить дозу препаратов сульфанилмочевины и уменьшить негативное влияние сульфанилмочевины на функцию β -клеток, а присоединение ситаглиптина к инсулину не только способствует снижению дозы инсулина на 25%, но и значительно уменьшает риск гипогликемии [16, 17, 20].

Помимо действия ситаглиптина на уровень гликемии, препарат обладает и другими негликемическими (плейотропными) эффектами: улучшает липидный состав крови, оказывает положительный эффект на сердечно-сосудистую систему (выявлена способность ситаглиптина защищать кардиомиоциты от ишемического повреждения, уменьшать сердечную недостаточность, снижать АД). Препарат снижает степень стеатогепатоза, обладает антиагрегантным и нейропротективными эффектами [21, 22]. Возможные механизмы негликемических эффектов ситаглиптина связывают с антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптозным действиями. Влияние ситаглиптина на неспецифические маркеры воспаления и молекулы адгезии было изучено у 36 пациентов с СД2: больным назначали ситаглиптин (100 мг) или плацебо каждые 6 недель с 4-недельным периодом выведения препарата между двумя фазами исследования. По сравнению с плацебо ситаглиптин статистически значимо снижал уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерлейкина 18, фосфолипазы А2, Е-селектина и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1, причем действие ситаглиптина было более выражено при высоком содержании маркеров воспаления и молекул адгезии [23].

Воспаление и эндотелиальная дисфункция рассматриваются как ключевые факторы в развитии осложнений СД, в том числе и в поражении почек при СД. Положительное влияние ситаглиптина на почки при СД выявлено у экспериментальных животных. Так, прием малых доз ситаглиптина (10 мг/кг) у крыс с моделью диабетической нефропатии при СД2 (линия ZDF fa/fa с мутацией гена рецептора лептина) в течение 6 недель не только снижал гликемию, содержание липидов, инсулинорезистентность, но и приводил к обратному развитию структурных почечных изменений – гломерулосклерозу, тубулоинтерстициальным и сосудистым изменениям по сравнению с группой плацебо. Выявлено снижение уровня маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-1) и оксидативного стресса, торможение процессов апоптоза клеток почек на ситаглиптине [24, 25]. Ситаглиптин уменьшал выраженность окислительного стресса и нарушения функции почек у крыс со стрептозотоциновым СД и без СД, перенесших ишемию-реперфузию почек [26]. В модели ишемии-реперфузии нефропротективный эффект ситаглиптина был обусловлен ингибированием воспаления: снижением экспрессии генов TNF α , TGF β 1, MMP-9, NF- κ B, ICAM-1 и уменьшением макрофагальной инфильтрации почек [27]. В эксперименте на мышах со стрептозотоциновым СД и «дефицитом» гена ДПП-4 (F344/DuCrI/CrIj) показано, что низкая активность ДПП-4 может тормозить развитие ДН. У мышей с «дефицитом» гена ДПП-4 был низкий уровень альбуминурии и менее выраженные гистологические признаки нефропатии по сравнению с мышами дикого типа. Содержание поздних продуктов гликирования, выраженность окислительного стресса и экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в почечной ткани также были ниже у мышей с «дефицитом» ДПП-4 [28]. Применение

ситаглиптина у крыс линии SRH со спонтанной артериальной гипертензией приводило к улучшению эндотелий-зависимой релаксации почечных артерий, восстановлению почечного кровотока, снижению систолического АД [29]. Нефропротективное действие в большинстве экспериментальных работ не было связано с сахароснижающим действием препарата и, вероятно, может рассматриваться как негликемический глюкозонезависимый эффект. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать возможное развитие нефропротективного эффекта ситаглиптина у людей с СД2.

Определена эффективность и безопасность ситаглиптина для лиц с нормальной функцией почек [30]. В настоящее время ситаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности с необходимостью коррекции дозы: при СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² – снижение суточной дозы на 50% (50 мг/сут), при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², включая пациентов на гемодиализе, – снижение суточной дозы на 75% (25 мг/сут).

По сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин демонстрирует при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает его весьма привлекательным для контроля гликемии у больных с ХБП

Накапливаются данные о применении ситаглиптина у больных с ХБП, однако эти исследования немногочисленны. По сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин демонстрирует при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает его весьма привлекательным для контроля гликемии у больных с ХБП. Ситаглиптин у больных с ХБП может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами, включая инсулин. Приблизительно 79% препарата ситаглиптин выводится в неизмененном виде с мочой (тубулярная секреция), что требует коррекции дозы при выраженной почечной дисфункции [30]. Фармакокинетика препарата была изучена на 30 больных СД2 с ХБП, включая терминальную почечную недостаточность (ТПН), и на 145 здоровых добровольцах (контрольная группа) при однократном введении ситаглиптина (50 мг). Получена четкая связь периода полувыведения препарата со СКФ [31]. Опубликованы результаты 54-недельного РКИ ситаглиптина при почечной патологии, в исследование были включены больные с разными стадиями ХБП, в том числе и с ТПН на диализе [32]. Все больные СД 2-го типа были разделены на две группы: 1 группа – 65 пациентов получали ситаглиптин в дозе от 25 до 100 мг в зависимости от СКФ; 2 группа – 26 пациентов первые 12 недель получали плацебо, а в последующие 42 недели – глипизид с титрацией до максимально эффективной дозы (от 5 до 20 мг). Применение других пероральных сахароснижающих пре-

паратов было запрещено, инсулинотерапия могла быть продолжена. Уровень HbA1c через 12 недель снизился на 0,6 и 0,2%, а к концу исследования на 0,7 и 0,8% в первой и второй группах соответственно. Гипогликемии значительно реже фиксировались в первой группе (на ситаглиптине) по сравнению со второй группой (4,6 и 23,1%; $p < 0,05$), другие нежелательные явления были сопоставимыми в обеих группах. Следует отметить интересный факт, что в первой группе новые случаи анемии, одного из тяжелых осложнений почечной недостаточности, отмечались у меньшего количества пациентов по сравнению со второй группой (3,1 и 15,4% соответственно). В группе ситаглиптина 41,5% имели в анамнезе сердечную недостаточность и/или ИБС, тогда как в группе плацебо/глипизид только 23,1%, что повлияло на частоту смертельных случаев (5 (7,7%) и 1 (3,8%) соответственно). Отмечен стабильный уровень креатинина плазмы у пациентов с исходным уровнем СКФ от 30 до 49 мл/мин/1,73 м² на ситаглиптине к 54-й неделе лечения. Гиполипидемическую терапию статинами получали 60% пациентов без значимого подъема креатининфосфокиназы и эпизодов рабдомиолиза в течение всего исследования [32]. При использовании ситаглиптина в течение 3 месяцев у 8 больных СД 2-го типа после трансплантации почки выявлен стабильный уровень HbA1c и иммуносупрессоров при минимальных побочных эффектах препарата [33].

В нескольких исследованиях на больных СД отмечено протективное влияние ситаглиптина на развитие ХБП. Выявлено снижение альбуминурии у больных СД 2-го типа на фоне терапии ситаглиптином. Прослежена взаимосвязь выраженности антиальбуминурического эффекта препарата с исходной величиной альбуминурии, показано, что наиболее заметное снижение альбуминурии прослеживалось у больных с макроальбуминурией [34–36]. Протективную роль ингибиторов ДПП-4 в развитии повреждения почек подтверждают результаты исследования активности ДПП-4 у 664 человек без диабета. Обнаружена прямая взаимосвязь между активностью ДПП-4 и риском развития микроальбуминурии в недиабетической популяции: риск развития микроальбуминурии в течение 4 лет у лиц с наибольшей активностью ДПП-4 (верхний квартиль) был в 3,5 раза больше, чем у лиц с активностью в пределах нижнего квартиля [37].

Больные СД и ХБП имеют высокий риск развития ИМ, инсульта, сердечной недостаточности. В крупном длительном исследовании TECOS была доказана сердечно-сосудистая безопасность ситаглиптина. В этом исследовании участвовало 14 671 больных СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском. При анализе первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) и вторичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт) оказалось, что ситаглиптин не уступал, но и не превосходил плацебо. Не различалась между группой плацебо и лечения частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [38, 39]. Исследование

TECOS еще раз подтвердило безопасность ситаглиптина. Так, частота параметров безопасности (тяжелой гипогликемии, инфекций и смертей от инфекций, злокачественных новообразований) не различалась между группами ситаглиптина и плацебо. В исследовании TECOS были продемонстрированы другие, не сердечно-сосудистые эффекты ситаглиптина: отсутствие повышения риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы, ситаглиптин не повышал уровень трансаминаз печени, для ситаглиптина не было характерным развитие тяжелых гипогликемий, реже возникала необходимость более раннего назначения инсулинотерапии. Все это подтверждает безопасность ситаглиптина при долгосрочном назначении [40]. Последующий анализ результатов исследования TECOS показал, что частота серьезных сердечно-сосудистых событий увеличивались при снижении СКФ, терапия ситаглиптином не влияла на развитие сердечно-сосудистых событий при любой стадии ХБП. Доказано, что ситаглиптин не влиял на снижение СКФ, СКФ снижалась в группе плацебо и лечения одинаково. Таким образом, исследование подтвердило безопасность ситаглиптина у больных СД с ХБП [41].

В нескольких исследованиях на больных СД отмечено протективное влияние ситаглиптина на развитие ХБП. Выявлено снижение альбуминурии у больных СД 2-го типа на фоне терапии ситаглиптином

Больные с СД и ХБП получают ежедневно как сахароснижающие препараты, так и гипотензивные, гиполипидемические, сердечно-сосудистые, антибактериальные и другие лекарственных средства, поэтому очень важно понимать и знать влияние ситаглиптина на фармакокинетику других препаратов и как другие препараты могут изменять действие ситаглиптина. Доказано и отражено в инструкции к ситаглиптину (Янвувия), что препарат не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9, не ингибирует изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4. На фармакокинетику ситаглиптина (на процессы всасывания, распределения, связывания, биотрансформации и выведения) не оказывают влияния гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), а также нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Таким образом, проведенные пилотные и рандомизированные клинические исследования подтверждают безопасность и преимущества применения ситаглиптина у больных СД2 при любой стадии ХБП. Применение ситаглиптина при ХБП характеризуется хорошим сахароснижающим эффектом при низкой частоте гипогликемий. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о протективной роли ситаглиптина в развитии почечных повреждений. В экспериментах на животных

выявлено, что подавление активности ДПП-4 ситаглиптином в почках приводит к регрессу почечных нарушений со снижением маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Дальнейшие клинические исследования помогут раскрыть механизмы икретин-модулируемой нефропротекции у людей и определить место препарата в профилактике и лечении разных стадий ХБП, включая терминальную почечную недостаточность, и после трансплантации почки при СД.



ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas. 6th Edition. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2015 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-22.
3. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2011, 14(1): 15-19.
4. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 24-29.
5. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Арсентьева М.В., Игнатова В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 30-45.
6. Iglesias P, Heras M, Diez JJ. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly. *Nefrologia*, 2014, 34(3): 285-92.
7. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и соавт. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2009, 12(4): 48-51.
8. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремцева М.А. Основы кардиоренальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 254 с.
9. Astor BC, Hallan SI, Miller ER et al. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*, 2008, 167: 1226-1234.
10. Бондарь И.А., Зенкова Е.В., Краснопевцева И.П., Шабельникова О.Ю. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: частота, причины развития, особенности сахароснижающей терапии. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2017, 37(1): 81-87.
11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591.
12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
13. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S et al. Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2011, 171(21): 1920-1927.
14. Drechsler C, Krane V, Ritz E, Mdrz W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation*, 2009, 120(24): 2421-2428.
15. Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*, 2013, 16(3): 97-102.
16. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 808 с.
17. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Свиридова М.А., Канаузов М.Я. Результаты и перспективы применения ингибитора ДПП-4 у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*, 2013, 3-2: 104-110.
18. Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(1): 17-26.
19. 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.
20. Анциферов М.Б., Scherthaner G., Аметов А.С. Инновационная сахароснижающая терапия: новая стратегия для старой проблемы. *Фарматека*, 2013, 5: 37-47.
21. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 16-23.
22. Аметов А.С., Камынина Л.А. Негликемические эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы. *Терапевтический архив*, 2013, 1: 98-102.
23. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2014, 63(9): 1141-1148.
24. Mega C, Teixeira de Lemos E, Vala H et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 1-12.
25. Marques C, Mega C, Gonçalves A et al. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 1-15.
26. Nuranosoy A, Beytur A, Polat A et al. Protective effect of sitagliptin against renal ischemia reperfusion injury in rats. *Ren Fail*, 2015, 37(4): 687-693.
27. Chang MW, Chen CH, Chen YC et al. Sitagliptin protects rat kidneys from acute ischemia-reperfusion injury via upregulation of GLP-1 and GLP-1 receptors. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(1): 119-130.
28. Matsui T, Nakashima S, Nishino Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 deficiency protects against experimental diabetic nephropathy partly by blocking the advanced glycation end products-receptor axis. *Lab Invest*, 2015, 95(5): 525-533.
29. Liu L, Liu J, Wong WT et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*, 2012, 60(3): 833-841.
30. Januvia (sitagliptin) prescribing information. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc, 2009.
31. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*, 2007, 30(7): 1862-1864.
32. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(7): 545-555.
33. Odegaard D, Lane J, Haire C. Sitagliptin use in kidney transplant recipients: Effect on immunosuppressant levels. *Diabetes*, 2008, 58(Suppl. 1): A646.
34. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*, 2011, 58(1): 69-73.
35. Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(3): 313-319.
36. Kawasaki I, Hiura Y, Tamai A et al. Sitagliptin reduces the urine albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate. *J Diabetes*, 2015, 7(1): 41-46.
37. Zheng T, Baskota A, Gao Y et al. Increased plasma dipeptidyl peptidase 4 activities predict new-onset microalbuminuria in association with its proinflammatory effects in Chinese without diabetes: a four-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 (3): 460-466.
38. Bethel MA, Green JB, Milton J et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 395-402.
39. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-42.
40. Аметов А.С., Камынина Л.Л. TECOS – новое исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2015, 3: 38-50.
41. Corneli JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): 2304-2310.

СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТРАТНОЙ ТЕРАПИИ УРАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА В РОССИИ

Мочекаменная болезнь является распространенным урологическим заболеванием, имеющим тенденцию к росту. К основным целям терапии больных уратным уролитиазом относят нормализацию пуринового обмена, растворение камня, предотвращение камнеобразования. Пероральный прием цитратной смеси или двууглекислого натрия приводит к ощелачиванию мочи и растворению мочекислотного камня. В данной статье представлены результаты современных отечественных исследований эффективности и безопасности литолитической терапии уратного нефролитиаза как в режиме монотерапии, так и в сочетании с дистанционной литотрипсией. В результате таких исследований продемонстрировано, что цитратная терапия является высокоэффективным и неинвазивным методом лечения, а также метафилактики уратного нефролитиаза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, конкременты, кристаллурия, почки, мочевиная кислота, ураты, литолитическая терапия, цитратная смесь.

A.D. KAPRIN, Acad. of the RAS, MD, Prof., A.A. KOSTIN, MD, Prof., K.V. IVANENKO, PhD in medicine, S.V. POPOV, PhD in medicine
National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CURRENT STUDIES OF THE EFFICACY OF CITRATE THERAPY FOR URIC ACID NEPHROLITHIASIS IN RUSSIA

Urolithiasis is a common urological disease the prevalence of which tends to increase. The main targets of therapy for patients with uric acid nephrolithiasis include normalization of purine metabolism, dissolution of stones, and prevention of stone formation. Oral administration of a citrate mixture or sodium bicarbonate results in urine alkalization and dissolution of the uric acid stone. The article demonstrates the results of the recent Russian studies of the efficacy and safety of litholytic therapy for uric acid nephrolithiasis both as monotherapy and in combination with remote lithotripsy. The studies show that citrate therapy is a highly effective, non-invasive method for the treatment and metaphylaxis of uric acid nephrolithiasis.

Keywords: urolithiasis, concretion, crystalluria, kidneys, uric acid, urates, litholytic therapy, citrate mixture.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время мочекаменная болезнь принадлежит к числу наиболее распространенных урологических заболеваний, имеющих тенденцию к росту [1, 2]. Согласно официальным статистическим данным, всего в 2014 г. в РФ зарегистрировано 846 570 человек с мочекаменной болезнью, в то время как в 2002 г. таких пациентов было 629 453. Таким образом, прирост числа больных мочекаменной болезнью за 12 лет составил 34,5%. В среднем по РФ в 2014 г. зарегистрировано 578,8 пациентов с мочекаменной болезнью на 100 тыс. всего населения, что на 31,4% больше, чем в 2002 г. При этом отмечен также прирост абсолютного числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом уролитиаза на 24,8% [3]. Экологические, социальные и наследственные факторы, характер и качество питания играют определенную роль в увеличении риска развития мочекаменной болезни [1, 4].

Мочекислые камни составляют в среднем 10–15% всех конкрементов, причем с возрастом их частота возрастает [5]. При уратном уролитиазе нередко наблюдают повышенный уровень мочевиной кислоты в сыворотке крови и моче, связанный с нарушением пуринового обмена в организме. Влияние на уровень мочевиной кислоты оказывают множество факторов: география, раса, пол, возраст. В нарушении обмена пуринов определенную роль играет также алиментарный фактор в виде повышенного потребления белоксодержащих продуктов как

животного, так и растительного происхождения [1]. Необходимо отметить, что одной из причин гиперурикемии являются онкологические и гематологические (миело- и лимфопротлиферативные) заболевания. У больных данной категории гиперурикемия свидетельствует об усиленном нуклеопротеиновом катаболизме опухолевых клеток, особенно при проведении цитостатической терапии [6]. Нарушение баланса ферментных систем, повышенный уровень экзогенных пуринов, дегидратация, длительный лихорадочный период могут реализоваться через гендерные и генетические факторы в предикторы развития уратного уролитиаза [5]. Уратные камни состоят из натриевых, аммониевых и кальциевых солей мочевиной кислоты. Выделение почкой мочевиной кислоты регулируется посредством особых белков-транспортеров URAT1 (SLC22A12) и hNPT4 (SLC17A3), изменения в функционировании которых могут вызывать как повышение, так и понижение экскреции мочевиной кислоты. Ключевым моментом в уратном камнеобразовании является адгезия микрокристаллов мочевиной кислоты к апикулярной мембране нефротелия. Гиперурикемия является фактором риска уратного уролитиаза, но только при условии гиперурикозурии. Вероятно, этим обстоятельством можно объяснить тот факт, что при подагре мочекаменная болезнь отмечается только у 10–20% больных. Уратное камнеобразование может наблюдаться и при нормальной экскреции мочевиной кислоты с мочой при условии уменьшения аммонийогенеза, приводящего к снижению pH мочи.

Между тем уменьшение pH мочи приводит к повышению мочеислого кристаллообразования даже при наличии в моче молекул, ингибирующих этот процесс [7].

Основными целями лечения больных уратным уролитиазом являются нормализация пуринового обмена, растворение камня, предотвращение камнеобразования. Своевременная медикаментозная терапии больных уратным нефролитиазом эффективными и безопасными средствами позволяет избежать развития осложнений у данной категории больных. Растворение камня (литолитиз) заключается в ощелачивании мочи путем перорального приема цитратных смесей или двууглекислого натрия. Основным показателем правильно происходящего литолитиза является динамика pH мочи. Необходимо добиваться уровня pH мочи в диапазоне 6,2–6,8, при этом следует назначать и подбирать дозу цитратов не по однократному исследованию pH мочи, а по средним показателям суточного колебания pH. В пределах данных значений pH растворение камня наиболее эффективно, а при более высоких уровнях pH возрастает риск формирования конкрементов из фосфата кальция [8].

АЛКАЛИЗИРУЮЩАЯ ЦИТРАТНАЯ СМЕСЬ В ЛЕЧЕНИИ УРАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

В практическом здравоохранении России в качестве средства для литолитической терапии уратного нефролитиаза на протяжении длительного времени успешно применяется алкализующая цитратная смесь (Блемарен). Цитратная смесь вызывает ощелачивание мочи путем гидролиза с образованием ионов сильного основания и слабой кислоты. Цитрат инактивирует фосфатзависимую глутаминазу, обуславливает угнетение аммонигенеза, а также повышает выделение натрия и калия с мочой, что приводит к увеличению pH. При приеме алкализующей цитратной смеси происходит дозозависимое изменение pH мочи до нейтрального или щелочного значений. При этом кислотно-основное состояние крови не изменяется. Определенным преимуществом Блемарена перед другими цитратными смесями считается преобладание в нем лимонной кислоты над ее солью, а также то обстоятельство, что значительную долю буферного компонента берет на себя гидрогенокарбонат калия. Низкий уровень натрия в препарате ускоряет растворение мочевой кислоты в канальцах и предотвращает ее дальнейшую кристаллизацию. Необходимо отметить, что в среднем для успешной литолитической терапии требуется от 2 до 6 таблеток препарата в сутки.

Следует отметить, что цитрат связывает ионы кальция от уровня желудочно-кишечного тракта, где снижает всасывание кальция, до мочевых путей, где этот эффект наиболее активен из-за наибольшей концентрации цитрата. Также, стабилизируя растворы, цитрат препятствует кристаллизации в моче. Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи обуславливает повышение растворимости уратов, кальцинатов, и в первую очередь оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов и некоторых других солей, способствуя

торможению камнеобразования и растворению уже сформировавшихся конкрементов [1, 5, 7, 9].

Результаты проведенных в России современных клинических исследований продолжают подтверждать эффективность и безопасность алкализующей цитратной смеси, рекомендованной Европейской ассоциацией урологов в качестве средства литолитической терапии при уратном нефролитиазе [10]. В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова накоплен значительный опыт цитратной терапии как в комплексном лечении, так и в режиме монотерапии больных уратным нефролитиазом. Об эффективности алкализующей цитратной смеси сообщили сотрудник данной клиники Шпоть Е.В. и соавт. в 2012 г., которые выделили среди пациентов с уратным нефролитиазом несколько групп: с крупными камнями почек при наличии противопоказаний или отказе от оперативного лечения; с резидуальными камнями, перенесшие чрескожную или дистанционную нефролитотрипсию; с камнями мочеточника после стентирования верхних мочевых путей [11]. Эффективность литолитической терапии, проводившейся в течение 2–6 месяцев, исследовали у 35 пациентов с уратными камнями почек, среди которых были 18 (51,4%) женщин и 17 (48,6%) мужчин в возрасте $48 \pm 6,4$ года. Диагностика уратного нефролитиаза осуществлялась на основании комплексного обследования, включавшего ультразвуковое исследование, обзорную рентгенографию и мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с определением плотности камней. Больным также проводили pH-метрию мочи, определяли суточную экскрецию электролитов. Размеры камней составили от 0,4 до 3,7 см.

Влияние на уровень мочевой кислоты оказывают множество факторов: география, раса, пол, возраст. В нарушении обмена пуринов определенную роль играет также алиментарный фактор в виде повышенного потребления белоксодержащих продуктов как животного, так и растительного происхождения

Вместе с цитратной смесью всем больным проводили курс симптоматического медикаментозного лечения, назначали диету с ограничением продуктов с большим содержанием уратов, предписывали определенный питьевой режим (2,0–2,5 л жидкости в сутки). Контрольные обследования для оценки эффективности цитратной терапии проводили с интервалом 2 месяца. Эффективность лечения оценивали на основании общеклинических параметров, определения pH мочи, суточного диуреза, ультразвукового исследования почек и мочевых путей.

При анализе результатов исследования было установлено, что в группе больных, которым назначили цитратную терапию, через 4 месяца наблюдалась значительная динамика растворения камней: у 54,3% зарегистрирован полный литолитиз. Особенно высокая эффективность применения цитратной смеси определена в группе пациентов с резидуальными камнями почек после оперативного

лечения. У 34,2% больных установлено уменьшение размеров камней, что было подтверждено результатами ультразвукового исследования с перспективой их дальнейшего растворения при продлении сроков цитратной терапии. Двум пациентам с резидуальными камнями после оперативного лечения и 3 пациентам с крупными и коралловидными камнями почек выполнено стентирование верхних мочевых путей в связи со смещением камня, окклюзией лоханочно-мочеточникового сегмента и риском возникновения атаки острого пиелонефрита. У четырех больных литолитическая терапия оказалась неэффективной. Еще 3 пациента прекратили лечение из-за невозможности установить оптимальное значение pH мочи. Один пациент отказался от литолитической терапии в связи с выраженным болевым синдромом и рецидивирующей макрогематурией, снижавшими качество его жизни и трудоспособности. Необходимо отметить, что нежелательные явления (тошнота, изжога, диарея) у 3 (8,6%) пациентов отмечены в начале лечения, после 1–2-дневного перерыва в приеме препарата не возобновлялись и не потребовали его отмены.

При анализе результатов исследования было установлено, что в группе больных, которым назначили цитратную терапию, через 4 месяца наблюдалась значительная динамика растворения камней: у 54,3% зарегистрирован полный литолиз

На основании проведенного исследования было определено, что цитратная терапия является высокоэффективным и неинвазивным методом лечения, а также метафилактики мочекаменной болезни и может применяться в комплексе с другими методами (ДЛТ, чрескожной нефролитотрипсией), а также в режиме монотерапии. При этом литолитическая терапия должна сочетаться с соблюдением диеты, водного питьевого режима, а при необходимости и с коррекцией пуринового обмена.

Сотрудники клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Демидко Ю.Л., Руденко В.И. (2015) проанализировали результаты клинического применения цитратной смеси в виде водорастворимой шипучей таблетки 30 пациентами в возрасте от 33 до 62 лет, проведенного в 2000–2001 гг. [12]. У 13 (43,3%) больных плотность конкремента до лечения составляла от 700 до 1000 НУ, а у 17 (56,7%) – от 1001 до 1500 НУ. После терапии цитратной смесью у 26 (86,7%) зарегистрировано уменьшение плотности конкремента, а у 4 (13,3%) – ее увеличение. В результате исследования также было отмечено статистически достоверное преобладание числа пациентов с уменьшением размеров конкремента на фоне снижения его плотности ($p = 0,176$). Таким образом, назначение литолитической терапии позволило уменьшить среднюю плотность камней у 26 (86,7%) больных. Несмотря на проведенное лечение, у 4 (13,3%) пациентов отметили увеличение средней плотности камней. Причем у 2 (6,67%) из них отметили увеличение как плотности конкремента, так

и его размера. Увеличение объема и плотности камня после цитратной терапии авторы связывают с использованием препарата при преобладании в составе камня фаз (более 50%) с плотностью более 800 НУ, а также с невозможностью стабилизации pH мочи в пределах 6,2–6,8.

Обязательным условием цитратной терапии при подготовке к ДЛТ исследователи считают комплексную противовоспалительную и антибактериальную терапию из-за возможности возникновения «бактериальной гипоцитратурии» вследствие способности бактерий метаболизировать цитрат мочи. Продолжительность цитратной терапии, по мнению авторов, для подготовки к ДЛТ должна составлять не менее трех недель.

Таким образом, в результате исследования был сделан вывод о том, что проведение терапии цитратной смесью в виде водорастворимой шипучей таблетки перед ДЛТ позволяет уменьшать структурную плотность камня; изменять макро- и микроструктуру камня; за счет стабилизации pH-мочи изменять кристаллизационные процессы.

В исследовании Константинова О.В., Яненко Э.К., Шадеркина В.А. в период с 2008 по 2016 г. амбулаторно наблюдали 46 пациентов с мочекаменной формой мочекаменной болезни: 19 женщин и 27 мужчин в возрасте 24–66 лет [13]. Рецидивный уролитиаз определен у 42 больных. В начале исследования камни почек выявлены у 32 больных. В течение указанного периода времени этим больным проводили консервативное лечение для растворения камней, ликвидации кристаллурии и профилактики камнеобразования. Из 32 больных, у которых на момент начала наблюдения диагностировали камни почек, 17 пациентам проводили литолитическую терапию, у 13 конкременты отошли самостоятельно, двое больных были прооперированы по поводу камней лоханочно-мочеточникового сегмента. Больным назначали медикаментозные средства: аллопуринол по 0,1 г 4 р/сут и/или алкализующую цитратную смесь. При гиперурикемии применяли аллопуринол, при гиперурикемии и гиперурикурии – аллопуринол в сочетании с цитратной смесью. У больных с ненарушенным пуриновым обменом назначали только алкализующую цитратную смесь. Длительность одного курса лечения аллопуринолом составляла 1 месяц, цитратной смесью – 1–6 месяцев. Дозировку препарата каждому больному подбирали индивидуально, и она составляла от 6 до 12 г (2–4 таблетки) в сутки в 2–3 приема. Цитратную смесь рекомендовали принимать в 8, 14 и 20 часов. Эффективность проводимой терапии оценивали на основании общего анализа мочи, ультразвукового и – при необходимости – рентгенологического методов исследования или компьютерной томографии мочевой системы. Анализировали данные за трехлетний период наблюдения. При анализе результатов оказалось, что при медикаментозном лечении в течение 1 месяца, направленном на коррекцию нарушений пуринового обмена и кислотно-щелочного состояния мочи, его эффективность в отношении профилактики кристаллурии зависела от используемого лекарственного препарата. Из 46 пациентов, принимавших только аллопуринол, кристаллурия не была обнаружена у 31 (67,4%). При терапии

аллопуринолом в сочетании с цитратной смесью у 97,7% отмечено исчезновение кристаллурии. У 27 из 28 пациентов (96,4%), принимавших только цитратную смесь, был отмечен положительный эффект. Таким образом, для профилактики кристаллурии более эффективной оказалась цитратная смесь в сочетании и без терапии аллопуринолом по сравнению с лечением только аллопуринолом.

Результаты обследования 32 больных основной группы, получавших систематическое консервативное лечение в зависимости от показателей их текущего состояния в течение трех лет, показали отсутствие рецидивных камней у 30 (93,8%) больных. У 13 больных контрольной группы (по клинической характеристике, половому и возрастному составу идентичной основной группе) с моче-кислым уролитиазом, не получавших систематического лечения, отмечены рецидивы камнеобразования в 30,8% случаев.

Особый интерес вызывают исследования, посвященные оценке эффективности литолитической терапии уратного нефролитиаза в сочетании с дистанционной литотрипсией (ДЛТ). Результаты такого исследования, проведенного Аль-Шукри С.Х. и соавт., были опубликованы в 2016 г. [7]. В клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова наблюдали 59 больных уратным нефролитиазом с локализацией камней в лоханке в возрасте от 28 до 70 лет (средний возраст $36,4 \pm 3,7$ года). Локализацию, размер и плотность конкрементов определяли при помощи мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с денситометрией, которую выполняли до и через 1 месяц от начала лечения. В зависимости от методов терапии пациентов разделили на две группы. В основную группу вошли 30 больных, которым перед выполнением ДЛТ назначали литолитическую терапию цитратной смесью в течение 4 недель. Некоторым больным проводили внутреннее дренирование почки стентом. Суточная доза цитратной смеси зависела от среднесуточных показателей кислотности мочи и была в пределах 6–18 г.

Обязательным условием цитратной терапии при подготовке к ДЛТ исследователи считают комплексную противовоспалительную и антибактериальную терапию из-за возможности возникновения «бактериальной гипоцитратурии» вследствие способности бактерий метаболизировать цитрат мочи

Контрольную группу составили 29 больных уратным нефролитиазом, которым выполняли только ДЛТ. У больных основной и контрольной групп не было отличий по клиническому течению мочекаменной болезни, размерам камня и его плотности. Проведенное до начала лечения обследование показало удовлетворительную суммарную функцию почек у всех включенных в исследование пациентов. Сравнение результатов МСКТ с денситометрией до и через 4 недели цитратной терапии выявило изменение качественных и количественных характеристик камней почек. Снижение средней плотности (до 100–150 НУ)

Реклама.

Не держи камень в почках!



БЛЕМАРЕН®
применяется при камнях в почках:

- ✓ Уратных
- ✓ Оксалатных
- ✓ Смешанных*

* При содержании оксалатов менее 25%
** По данным компании Insight Health за 2016 год

Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011.

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

esparma®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

конкрементов отмечено у 25 (83,3%) из 30 пациентов основной группы. Уменьшение размеров конкрементов зарегистрировано у 18 (60%) больных. У 4 (13,3%) пациентов основной группы, которым потребовался повторный сеанс ДЛТ, плотность камней превышала 400 НУ. Десяти (34,5%) пациентам контрольной группы были выполнены повторные сеансы ДЛТ. Среднее число импульсов в процессе ДЛТ, необходимое для дезинтеграции конкрементов, у больных основной группы оказалось ниже, чем в группе сравнения: 1670 ± 209 и 2010 ± 220 соответственно. Средние сроки полного отхождения фрагментов конкрементов оказались значительно ниже у больных основной группы по сравнению с группой сравнения.

Использование цитратной терапии при уратном нефролитиазе до ДЛТ повышает ее эффективность и снижает потребность в повторных сеансах

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что терапия алкализирующей цитратной смесью больных уратным нефролитиазом до ДЛТ способствует снижению структурной плотности конкрементов и уменьшению их размеров. При этом при выполнении ДЛТ этим пациентам требуется меньшее количество импульсов для мелкодисперсного разрушения камня, что повышает эффективность лечения и уменьшает травматизацию почки. Использование цитратной терапии при уратном нефролитиазе до ДЛТ повышает ее эффективность и снижает потребность в повторных сеансах. Продолжительность цитратной терапии для подготовки к ДЛТ должна составлять не менее 4 недель.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной С. 55 лет поступил с жалобами на боли в поясничной области справа, иррадиирующие в правую паховую область, учащенное мочеиспускание, периодическую примесь крови в моче. Из анамнеза: впервые приступ почечной колики справа отметил 5 лет назад. Тогда при обследовании был выявлен уратный камень правого мочеточника, в связи с некупирующейся почечной коликой верхние моче-

вые пути дренированы стентом; на фоне литолитической терапии цитратной смесью камень растворен, а мочеточниковый стент впоследствии удален. Спустя 5 лет стал отмечать вышеуказанные жалобы. При УЗИ обнаружено расширение чашечно-лоханочной системы правой почки и правого мочеточника, заподозрен камень правого мочеточника. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография без контрастирования, при которой подтвержден «камень верхней трети правого мочеточника». Спазмолитическая, анальгетическая терапия в течение суток оказалась неэффективной. В анализе крови отмечена гиперурикемия. В экстренном порядке установлен мочеточниковый стент справа (при этом камень перемещен в лоханку правой почки), после чего колика была купирована и больному начата литолитическая терапия алкализирующей цитратной смесью и коррекция гиперурикемии ингибитором ксантиноксидазы. Спустя месяц от начала лечения выполнена контрольная мультиспиральная компьютерная томография без контрастирования, по данным которой камень уже не был обнаружен, после этого мочеточниковый стент удален.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время литолитическая терапия уратного нефролитиаза как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ДЛТ и рентгенэндоскопическими методами продолжает оставаться актуальным предметом изучения. Алкализирующая цитратная смесь является эффективным и достаточно безопасным средством для литолитического лечения уратного нефролитиаза. Представленные результаты современных отечественных исследований эффективности цитратной терапии при уратном нефролитиазе позволяют относить ее к высокоэффективным и инвазивным методам лечения, а также метафилактики мочекаменной болезни. Установлено также, что цитратная терапия успешно применяется при уратном нефролитиазе как в комплексе с другими методами (ДЛТ, чрескожной нефролитотрипсией), так и в режиме монотерапии. Возможность эффективного назначения алкализирующей цитратной смеси при уратных камнях почек обуславливает актуальность и перспективность ее дальнейшего лечебно-профилактического применения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Саенко В.С., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А. Уратный нефролитиаз: литолиз и метафилактика. М.: Литтерра, 2016. 48 с.
2. Андриухин М.И., Мотин П.И., Пульбере С.А., Исрафилов М.Н. Реабилитация больных с уратным и смешанным уролитиазом. *Урология*, 2015, 1: 4-7.
3. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2016, 3: 4-13.
4. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь, терапия больных камнями почек и мочеточников. М., 2011. 88 с.
5. Дутов В.В. Растворение камней почек: кому? когда? как? *Медицинский совет*, 2016, 9: 14-20.
6. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. М.: Медицина, 1995. 176 с.
7. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза. *Урология*, 2016, 2: 23-27.
8. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*, 2016, 5(41): 23-27.
9. Чепуров А.К., Пронкин Е.А., Болотов А.Д. Современная перспектива применения цитратных смесей в лечении мочекаменной болезни. *Урология*, 2015, 3: 93-96.
10. European Association of Urology. Pocket Guidelines. N.: EAU, 2016. 365 p.
11. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни. *Фарматека*, 2012, 4: 68-71.
12. Демидко Ю.Л., Руденко В.И. Применение Блемарена при нефролитиазе. *Фарматека*, 2015, 3: 71-75.
13. Константинова О.В., Яненко Э.К., Шадеркина В.А. Метафилактика мочекаменных камней. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2016, 3: 8-11.



MPT24
СЕТЬ ЦЕНТРОВ МРТ
ДИАГНОСТИКА 24 ЧАСА



СЕСИЛЬ
КЛИНИКА

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

12 октября 2017 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»

Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО!**

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2017



+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86



doc@mrt24.ru
www.neurology-msk.ru

ФИКСИРОВАННЫЙ ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ПРИЕМА КОК

В РЕШЕНИИ КЛАССИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ КОНТРАЦЕПЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – самый популярный обратимый метод для предотвращения нежелательной беременности, используемый во всем мире. Популярность КОК остается неизменной с момента их появления [1]. Так, в США КОК используют каждые 4 из 5 женщин, применяющих комбинированные гормональные контрацептивы [2]. В России сейчас доступно все разнообразие: как различных лекарственных форм гормональных контрацептивов (таблетки, вагинальные кольца, пластыри, имплантаты, внутриматочные гормональные релизинг-системы), так и составов (применение этинилэстрадиола и эстрогенов, аналогичных натуральным, применение прогестагенов всех классов), а также режимов приема (однократные и экстренные, ежедневные, еженедельные, ежемесячные, в течение нескольких лет), которые позволяют врачу совместно с женщиной провести информированный выбор наиболее оптимального метода контрацепции. Однако в России все еще сохраняется крайне нетипичная для других стран ситуация. С одной стороны, полная доступность гормональных контрацептивов, с другой стороны, уровень их использования и назначения все еще остается на достаточно низком уровне.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, пролонгированный режим контрацепции, менструальный цикл, левоноргестрел, этинилэстрадиол.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof., E.A. MINAEVA

Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

FIXED PROLONGED REGIME OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES (COC) INTAKE IN SOLUTION OF CLASSIC CONTRACEPTION ISSUES (LITERATURE REVIEW)

Combined oral contraceptives (COC) – the most popular reversible method to prevent unwanted pregnancy used in the whole world. The popularity of COC remains unchanged since the moment of their appearance [1]. Thus, in the US COC are used by each 4 out of 5 women using combined hormonal contraceptives [2]. In Russia the whole diversity is available now: of various dosage forms of hormonal contraceptives (tablets, vaginal rings, patches, implants, intrauterine hormonal releasing systems), and of formulations (use of ethinyl estradiol and estrogens analogous to natural ones, use of progestogens of all types) and intake regimes as well (one-time and urgent, daily, monthly, for several years) that allows the doctor in cooperation with the female patient to conduct the informed choice of the most optimal method of contraception. But in Russia the situation that is extremely untypical for other countries remains. On the one hand, complete availability of hormonal contraceptives, on the other hand, the degree of their use and indication remains on the sufficiently low level.

Keywords: combined oral contraceptives, prolonged contraception regime, menstrual cycle, Levonorgestrel, ethinyl estradiol

В настоящей статье изложены данные о пролонгированных режимах приема таблетированной гормональной контрацепции и о новом оригинальном препарате МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА в фиксированном 91-дневном расширенном режиме его приема в аспекте расширения возможностей для врачей и женщин с целью решения классических вопросов контрацепции (повышение эффективности и безопасности и переносимости).

Появление более 50 лет назад комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с классическим циклическим 28-дневным режимом было обусловлено осознанным выбором исследователей и не имело под собой достаточных медицинских оснований. Режим, который предполагает прием 21 активной таблетки и последующий 7-дневный безгормональный интервал (БГИ), был создан с одной единственной целью: имитировать естественный менструальный цикл (МЦ) [3–6]. Во время безгормонального промежутка, происходит менструально-подобное крово-

течение отмены, что благоприятно воспринимается женщинами и обеспечивает психологический комфорт [3].

Преимущества КОК распространяются далеко за пределы предупреждения незапланированной беременности. Доказаны многочисленные профилактические и лечебные эффекты приема КОК, среди которых уменьшение риска развития рака эндометрия, рака яичников и колоректального рака, увеличение минеральной плотности костной ткани у пожилых женщин, индукция аменореи, когда это необходимо в связи с образом жизни, регуляция МЦ, лечение предменструального синдрома, лечение дисменореи и тазовой боли, связанной с эндометриозом, лечение кровотечений, связанных с лейомиомой, меноррагии, профилактики менструальной мигрени, лечение акне и гирсутизма [7].

Несмотря на то что за последние 3 десятилетия был существенно изменен состав, дозировка и режим приема, целью которых было увеличить эффективность, улучшить безопасность, контроль МЦ и переносимость, абсолютное

большинство КОК все еще применяется именно в циклическом режиме. Но при всех бесспорно доказанных преимуществах циклического режима приема КОК остается вопрос: если целью препаратов для контрацепции является предотвращение нежелательной беременности путем создания физиологического покоя репродуктивной системы, действительно ли циклический традиционный режим приема КОК все еще актуален?

Необоснованные страхи, связанные с рациональным уменьшением количества менструально-подобных реакций, встречаются не только среди женщин, но и среди самих врачей. Эти страхи необходимо осознать и нивелировать через понимание причин создания пролонгированной контрацепции.

Основная идея создания пролонгированных режимов контрацепции заключается:

- 1) в обеспечении адекватной пролонгированной обратной супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;
- 2) уменьшении количества излишних и в целом стрессовых для организма реакций «отмены», во время которых происходит рост уровня эндогенных гормонов и фолликулов;
- 3) увеличении общей эффективности контрацептивной защиты (при типичном использовании), в том числе за счет непрерывного простого режима приема и отсутствия безгормональных промежутков¹;
- 4) снижении риска пропуска таблеток за счет выработки привычки к ежедневному непрерывному приему (максимальное количество пропусков приходится на период начала новой упаковки препарата);
- 5) увеличении комфорта, связанного с уменьшением числа менструальноподобных кровотечений отмены.

В настоящее время в мире уже активно применяются КОК с достаточно инновационными (по традиционным меркам) режимами приема (табл. 1).

Терминология и определения для различных режимов приема в различных публикациях отличаются. Один из вариантов классификации был представлен в статье Benson L.S. с соавт. [8].

■ «Расширенные режимы» включают в себя любые режимы, при условии применения активных таблеток более 28 дней с запланированным БГИ или при условии применения таблеток со сниженной дозой гормонов для обеспечения запланированного (фиксированного по времени) кровотечения отмены (но реже чем 1 раз в 28 дней).

■ «Гибкие расширенные режимы» – то же, что и «расширенные режимы», но БГИ инициируется самим пользователем по требованию.

■ «Индивидуальный расширенный режим» подразумевает перерыв, который делают в случае наступления прорывных кровотечений, или споттинга.

■ «Пролонгированный режим» был создан для непрерывного приема активных таблеток.

Таблица 1. Различные режимы приема КОК: терминология (адаптировано по Benson L.S. с соавт., 2015)

Режим	Описание	Продолжительность
Традиционный циклический режим	21 активная таблетка + 7 дней БГИ/плацебо	28 дней
Традиционный циклический режим с укороченным БГИ	24 активные таблетки + 4 дня БГИ/плацебо	28 дней
Расширенный режим	> 28 таб. + БГИ или укороченный БГИ	>28 дней
Гибкий расширенный режим	> 24 таб., но < 120 4 дня БГИ/плацебо	24–124
Индивидуальный расширенный режим	> 28 таб. Интервал зависит от наступления незапланированного кровотечения	> 28 дней
Пролонгированный режим	Непрерывный прием без БГИ	∞

БГИ – безгормональный интервал.

Исследования расширенных и пролонгированных режимов начались еще в 1970-х гг. Первым препаратом, одобренным к применению в фиксированном пролонгированном режиме еще в 2003 г., был Seasonale («Тева») – 84 таблетки в непрерывном режиме с сокращением количества менструальноподобных реакций отмены до 4 раз в год.

Далее, в 2003 г. был выпущен препарат Seasonique, у которого БГИ был заменен на прием таблеток с ультранизкой дозой этинилэстрадиола (ЭЭ) (10 мкг). Это было сделано для того, чтобы достичь большего подавления функции яичников во время перерыва между активными таблетками и, соответственно, лучшего подавления овуляции и увеличения эффективности.

Это изменение (замена БГИ на 10 мкг ЭЭ) имело критически важное значение, потому что эффективность при «идеальном» и «типичном» применении сильно различается. Так, при «типичном» применении незапланированная беременность наступает у 9 женщин из 100 на протяжении 1 года в отличие от «идеального» показателя частоты наступления незапланированной беременности при приеме КОК – 0,3 [9]. Кроме того, наибольшее количество случаев пропуска активных таблеток приходится именно на период БГИ. Новые режимы приема КОК призваны уменьшить количество «перерывов» между активными таблетками, увеличить эффективность метода и удовлетворенность пользовательниц КОК [8].

Ценность замены БГИ на таблетки с очень низкой дозой ЭЭ была продемонстрирована в исследовании Reare K.Z. с соавт. [10]. В этом проспективном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании у женщин, которые принимали КОК (150 мкг левоноргестрел (ЛНГ) + 30 мкг ЭЭ) в режиме «21 + 7», оценивали сывороточные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эндогенного эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ингибина В до, во время и после приема таблеток плацебо или таблеток, содержащих 10 мкг ЭЭ, во время 7 последних дней цикла приема.

¹ Отсутствие безгормональных промежутков (или плацебо) с заменой их на 10 мкг этинилэстрадиола в последние 7 дней длительного приема препарата приводит к усилению подавления фолликулярного аппарата яичников и снижению риска пропуска овуляции.

Таблица 2. Препараты, которые были одобрены для применения в расширенном или пролонгированном режиме

Название (производитель)	Год выхода	Состав	Описание
Seasonale («Тева»)	2003	84 таб. 150 мкг ЛНГ + 30 мкг ЭЭ 7 таб. плацебо	БГИ 4 раза в год Менструальноподобное кровотечение 4 раза в год
Seasonique («Тева»)	2003	84 таб. 150 мкг ЛНГ + 30 мкг ЭЭ 7 таб. 10 мкг ЭЭ	Модифицированный интервал (7 × 10 мкг ЭЭ) Менструальноподобное кровотечение 4 раза в год
LoSeasonique* («Тева»)	2008	84 таб. 100 мкг ЛНГ + 20 мкг ЭЭ 7 таб. 10 мкг ЭЭ	Модифицированный интервал (7 × 10 мкг ЭЭ) Менструальноподобное кровотечение 4 раза в год
Lybrel™ (Wyeth)	2007	365 таб. 90 мкг ЛНГ + 20 мкг ЭЭ	Непрерывный режим приема
Quartette («Тева»)	2013	42 таб. 150 мкг ЛНГ + 20 мкг ЭЭ 21 таб. 150 мкг ЛНГ + 25 мкг ЭЭ 21 таб. 150 мкг ЛНГ + 30 мкг ЭЭ 7 таб. 10 мкг ЭЭ	Расширенный режим приема с увеличивающейся дозой гормонов

ЛНГ – левоноргестрел, ЭЭ – этинилэстрадиол.

* LoSeasonique в России зарегистрирован под торговым наименованием МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА («Тева»).

** Отозван с рынка производителем. В настоящее время не применяется.

Оказалось, что стабилизирующий период приема таблеток с 10 мкг ЭЭ вместо обычного БГИ лучше подавляет уровни эстрадиола, ФСГ и ингибина В. Статистически значимой разницы между уровнями ЛГ выявлено не было.

Таким образом, прием 10 мкг ЭЭ вместо плацебо приводил к усилению подавления фолликулярного аппарата яичников, меньшему росту фолликулов, снижению риска пропуска овуляции и, соответственно, риска незапланированной беременности [10].

В другом исследовании добавление 10 мкг ЭЭ вместо плацебо при приеме КОК в расширенном 91-дневном режиме дополнительно обеспечивало улучшение контроля МЦ (в исследовании снижалась частота незапланированных прорывных кровотечений и споттинга, уменьшалась общая кровопотеря) [11].

Далее, в 2007 г. был создан препарат для непрерывного приема на протяжении года Lybrel, в состав которого входило 20 мкг ЭЭ и 90 мкг ЛНГ (в настоящее время не применяется).

Препарат LoSeasonique («Тева», зарегистрирован в России под торговым наименованием МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА) появился в 2008 г. после двух других своих близких предшественников – Seasonale и Seasonique. Отличительными чертами стали сниженная курсовая доза гормонов и отсутствие БГИ. Вместо перерыва или плацебо в состав препарата входят 7 таблеток с очень низкой дозой ЭЭ – 10 мкг.

В 2013 г. был выпущен первый препарат с одобренным расширенным режимом приема с увеличивающейся дозой гормонов Quartette («Тева»). Целью его создания было улучшить профиль менструальных кровотечений на фоне приема КОК в пролонгированном режиме при снижении общей экспозиции ЭЭ [8]. Однако в настоящее время остается не до конца изученным вопрос, насколько такой режим дозирования будет превосходить показатели контроля МЦ при приеме МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА [12].

Расширенные и пролонгированные режимы предлагают значимый уровень эффективности и безопасности при большей удовлетворенности женщин. Расширенные и пролонгированные режимы более эффективно подавляют овуляцию (чем традиционные циклические режимы КОК), снижают риски пропуска активных таблеток и в целом способствуют более высокой эффективности контрацепции. Кроме того, женщины зачастую приветствуют уменьшение количества запланированных менструальноподобных кровотечений отмены, равно как и уменьшение неприятных симптомов, связанных с БГИ. При выборе метода контрацепции среди КОК врач может консультировать женщину относительно преимуществ, которые обеспечивают пролонгированные режимы контрацепции в сравнении с традиционными циклическими режимами приема КОК (табл. 2).

Препарат МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА² был зарегистрирован в России в 2016 г. Он стал первым препаратом на российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг ЭЭ и 100 мкг ЛНГ и 7 таблеток с 10 мкг ЭЭ и имеет зарегистрированный в инструкции по медицинскому применению непрерывный режим приема в течение 91 дня [13, 14].

Его эффективность и безопасность оценивалась в крупном исследовании Kroll R. с соавт. (2010). Всего в исследование было включено 2 235 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с риском незапланированной беременности и потребностью в контрацепции. Общая продолжительность составила 4 последовательных 91-дневных цикла.

Данные эффективности, полученные в исследовании, позволяют говорить о прогрессе в решении одного из классических вопросов контрацепции. Индекс Перля при ситуации «типичного применения» составил 2,74 (95% ДИ³, 1,92–3,78). В его подсчет были включены женщины, которые забывали принимать препарат вплоть до 14 дней после приема последней активной таблетки (время, достаточное для пропуска овуляции), а циклы, в которых дополнительно использовался барьерный метод контрацепции, напротив, были исключены из подсчета индекса Перля. Стоит отметить, что в исследовании Trussell J. с соавт. (2011) разница между индексами Перля при «идеальном» и «типичном» применении для оральных контрацептивов составила 0,3 и 9 соответственно [9].

Частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима с таковой при приеме других низкодозированных КОК (общая частота НЯ около 11,6%). Исследователи регистрировали незначительные изменения лабораторных показателей у нескольких участниц (увеличение

² Препарат МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА зарегистрирован в США под торговым наименованием LoSeasonique.

³ ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Среднее число дней внеплановых, плановых и общее количество дней кровотечения на цикл (все пациенты группы исследования)

Цикл	Всего на протяжении 91-дневного цикла				Незапланированные выделения (1–84-й дни)				Запланированные выделения (85–91-й дни)
	Кровотечение		Кровомазание		Кровотечение		Кровомазание		Кровотечение и/или кровомазание
	91-дневный цикл	28-дневный период	91-дневный цикл	28-дневный период	91-дневный цикл	28-дневный период	91-дневный цикл	28-дневный период	
1	7	2,2	11	3,4	5	1,3	10	2,5	3
2	4	1,2	7	2,2	1	0,3	5	1,3	3
3	3	0,9	5	1,5	0	0	4	1,0	2
4	4	1,2	4	1,2	0	0	3	0,8	3

уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), но все они были расценены как не имеющие клинического значения. В целом на протяжении 1 года тенденции к увеличению или снижению массы тела от исходного уровня также зарегистрировано не было. На протяжении всего исследования не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза.

Для ЛНГ зафиксированы наименьшие риски развития тромбоэмболических осложнений [15]. Практически все КОК с зарегистрированным фиксированным пролонгированным режимом содержат ЛНГ. ЛНГ – прогестаген – производный 19-нортестостерона второго поколения [16], который был и остается золотым стандартом во всех исследованиях для КОК. С КОК, содержащими ЛНГ, сравнивают все новые контрацептивы в клинических испытаниях согласно международным рекомендациям и требованиям регуляторных органов [17].

МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА продемонстрировал хорошую способность контролировать МЦ. Так, незапланированные кровотечения уменьшались с 5 дней во время первого наблюдательного периода до 1 дня во время 2-го цикла наблюдения. Во время 3-го и 4-го циклов незапланированных кровотечений не было. Количество дней с кровомазанием

уменьшилось с 10 в 1-м цикле до 3 дней к 4-му циклу наблюдения (табл. 3). Запланированное кровотечение во время последнего 7-дневного интервала приема таблеток в 10 мкг ЭЭ было постоянным (по наличию и длительности) во всех циклах наблюдения и составило от 2 до 3 дней. Случаев гиперплазии или атипичии эндометрия в исследовании не было.

Исследование продемонстрировало, что МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА в пролонгированном 91-дневном режиме обеспечивал надежную защиту от незапланированной беременности и профиль безопасности, сопоставимый с таковым при приеме других КОК. Кроме того, были показаны приемлемые параметры контроля МЦ. Таким образом, назначение препарата может быть рациональным решением для многих женщин, нуждающихся в контрацепции, и может помочь врачам по-новому подойти к решению классических вопросов контрацепции, а именно повышению эффективности, безопасности и приемлемости метода за счет усиления подавления фолликулярного аппарата яичников и снижения риска пропуска овуляции, простого пролонгированного режима приема, хорошей переносимости и увеличения комфорта ввиду снижения количества менструально-подобных кровотечений отмены до 4 раз в год.



ЛИТЕРАТУРА

- Jones J, Mosher W, Daniels K. Current contraceptive use in the United States, 2006–2010, and changes in patterns of use since 1995. *Natl Health Stat Rep*, 2012, (60): 1–25.
- Daniels K, Mosher WD. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982–2010. *Natl Health Stat Rep*, 2013, (62): 1–15.
- Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet*, 2000 Mar 11, 355(9207): 922–4.
- Pincus G, Rock J, Garcia CR, et al. Fertility control with oral medication. *Am J Obstet Gynecol*, 1958, 75: 1333–1346.
- Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, et al. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *Br Med J*, 1977, 2: 487–490.
- Kroll R, Reape KZ, Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91-day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinyl estradiol. *Contraception*, 2010, 81(1): 41–48.
- Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol*, 2014, 115: 06–18.
- Benson LS, Micks EA. Why Stop Now? Extended and Continuous Regimens of Combined Hormonal Contraceptive Methods. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015 Dec, 42(4): 669–81.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 2011 May, 83(5): 397–404. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.021. Epub 2011 Mar 12.
- Reape KZ, DiLiberti CE, Hendy CH, Volpe EJ. Effects on serum hormone levels of low-dose estrogen in place of placebo during the hormone-free interval of an oral contraceptive. *Contraception*, 2008 Jan, 77(1): 34–9.
- Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception*, 2009 May, 79(5): 350–5. doi: 10.1016/j.contraception.2008.11.011. Epub 2009 Jan 17.
- Krishnan S, Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 mug/levonorgestrel 100 mug 1 ethinyl estradiol 10 mug. *Int J Womens Health*, 2010, 2: 235–9.
- По данным <http://grls.rosminzdrav.ru/> от 20.05.2017.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ*, 2012, 344: e2990.
- Wiegratz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2006 Sep, 11(3): 153–61.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. In EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1, 2005.

А.Л. УНАНЯН, д.м.н., профессор, И.С. СИДОРОВА, академик РАН, д.м.н., профессор, Е.А. СОСНОВА, д.м.н., профессор, Ю.В. ЧУШКОВ, к.м.н., Т.Д. ГУРИЕВ, д.м.н., профессор, А.Д. НИКОНЕЦ, Д.В. БАБУРИН

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

ДИСМЕНОРЕЯ, АДЕНОМИОЗ, ЭНДОМЕТРИОЗ, ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ

Статья посвящена выявлению причинно-следственных связей между дисменореей, эндометриозом и опухолевыми процессами. Как показали исследования, дисменорея, кроме снижения качества жизни, может обуславливать развитие целого ряда серьезных нарушений, включая эндометриоз, аденомиоз и даже опухолевые заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты являются не только эффективным средством терапии больных с дисменореей, но и патогенетически обоснованным подходом к профилактике отдаленных осложнений заболевания.

Ключевые слова: дисменорея, аденомиоз, эндометриоз, опухоль, рак, НПВС, мелоксикам, амелотекс.

A.L. UNANYAN, MD, Prof., I.S. SIDOROVA, academician of RAS, MD, Prof., N.A. NIKITINA, PhD in medicine, Y.V. CHUSHKOV, PhD in medicine, T.D. GURIEV, PhD in medicine, Prof., A.D. NIKONETS, D.V. BABURIN

Sechenov First Moscow State Medical University

DYSMENORRHEA, ADENOMYOSIS, ENDOMETRIOSIS, TUMOR PROCESS: CAUSATION

The article focuses on the identification of causal relationships between dysmenorrhea, endometrioid and tumor processes. Studies have shown that dysmenorrhea, apart from a decline in the quality of life, can be the cause of development of a number of serious health disturbances, including endometriosis, adenomyosis and even tumoral diseases. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are not only the effective means of therapy for dysmenorrhea patients, but also a pathogenetically reasonable approach to prevent the outbreak of the disease.

Keywords: dysmenorrhea, adenomyosis, endometriosis, tumor, cancer, NSAIDs, Meloxicam, Amelotex.

Дисменорея, эндометриоз и опухолевый процессы являются наиболее частыми причинами нарушения женского репродуктивного здоровья.

Первичная дисменорея – не только боль во время менструации и снижение качества жизни, но и значимый фактор риска возникновения целого ряда заболеваний, включая аденомиоз, эндометриоз и опухолевый процесс. Вторичная дисменорея – проявление уже существующих гинекологических, а порой и экстрагенитальных заболеваний. Наиболее распространенной причиной вторичной дисменореи являются эндометриоз и аденомиоз.

Ранние, некорректно проведенные эпидемиологические исследования на популяционном уровне привели к ошибочному мнению, что аденомиоз – заболевание позднего репродуктивного возраста, которое, как правило, верифицировалось гистологически в удаленных матках [1, 2]. Однако более детальные исследования, особенно среди женщин с бесплодием, позволили установить, что патологические события, определяющие аденомиоз, проявляются уже в раннем репродуктивном возрасте [3, 4]. В настоящее время выявляются случаи аденомиоза у подростков, жалующихся на первичную дисменорейную боль, которая не поддается традиционному медицинскому лечению [5].

Медикаментозная терапия, обычно используемая при лечении больных с аденомиозом, идентична той, которая назначается при эндометриозе, и включает применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), комбинированных оральных контрацептивов (КОК), про-

гестинов, агонистов гонадолиберина, внутриматочной спирали (ВМС) с левоноргестрелом и др. [6].

Общие подходы к медикаментозной терапии эндометриоза и аденомиоза обусловлены общностью патогенеза эндометриозного процесса. Биоинформационный анализ метаболических и молекулярных нарушений, в частности аномальной экспрессии мРНК, показал множество общих черт, присущих аденомиозу и эндометриозу [7].

Полиморфизм генов Catechol-O-methyltransferase (COMT) 158G/A и cytochrome P450-1B1 (CYP1B1) 432C/G может способствовать развитию как эндометриоза, так и аденомиоза, особенно в азиатских популяциях [8]. Заслуживают внимания результаты генетического исследования эндометриоза и аденомиоза, свидетельствующие об общем генетическом аспекте их патогенеза, в частности проявляемом в виде идентичного полиморфизма в гене COX-2 [9]. Следует также отметить, что эутопический эндометрий у больных с аденомиозом характеризуется фундаментальными генетическими отклонениями, в частности дисрегуляцией генов апоптоза, ремоделированием внеклеточного матрикса, микроРНК, окислительного фосфорилирования, митохондриальной функции, которые могут обуславливать их способность к выживанию и инвазии за пределами матки [10]. Эйкозаноиды играют значимую роль в патогенезе не только первичной дисменореи, но и аденомиоза, эндометриоза [11].

Активация COX-2 и повышенная продукция PGE₂ как при первичной, так и при вторичной дисменорее способствуют повышенной маточной перистальтике, обуславливающей и усугубляющей механизм хронической травма-

тизации и репарации тканей, пролиферации и воспаления, в частности в зоне эндометриоза (junctional zone).

Первой и наиболее распространенной теорией патогенеза аденомиоза является концепция инвагинации базального эндометрия в миометрий, обусловленной травмой миометрия и эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия и его проникновением в поврежденный миометрий вследствие дисфункции эндометрий-миометриального интерфейса [12]. Процессу инвагинации эндометриальной ткани способствуют нарушения регуляции молекулярных механизмов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и экспрессии матриксных металлопротеиназ [13]. Данные трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического окрашивания для Cadherin, иммунофлуоресценции для CD45 и CD68 подтверждают, что ультрамикротравма в зоне эндометриального перехода (junctional zone) является одним из ключевых звеньев патогенеза аденомиоза [14].

Необходимо отметить, что у женщин с дисменореей внутриматочное давление может достигать 300 мм рт.ст. и не падает ниже 100 мм рт.ст. между одиночными сокращениями, что обуславливает не только травматизацию эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия, но и попадание этих агрессивных клеток в брюшную полость и формирование наружного эндометриоза благодаря так называемому «перистальтическому насосу» [15].

Итак, концепция развития аденомиоза и эндометриоза, в основе которой лежит наличие общего патогенетического механизма «повреждения и репарации ткани», реализуемого в том числе путем патологической маточной перистальтики, как правило обусловленной дисменореей и хроническим воспалительным процессом, не только обеспечивает новое понимание патофизиологии аденомиоза и эндометриоза, но и открывает дополнительные возможности для профилактики и лечения [15].

В связи с этим логично предположить, что своевременная терапия первичной дисменореи может явиться эффективным подходом к профилактике как аденомиоза, так и эндометриоза.

Важно отметить, что эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и др.), играющие ключевую роль в патогенезе дисменореи и относящиеся к окисленным производным полиненасыщенных жирных кислот, являются провоспалительными факторами [16]. Вместе с тем простагландины и лейкотриены, являясь мощными медиаторами воспаления, участвуют в этиопатогенезе многих опухолевых заболеваний. Установлено, что COX-индуцируемая продукция PGE2 задействована в ключевых аспектах злокачественного роста, включая пролиферацию, инвазию и ангиогенез. COX-дефицитная опухоль изменяет воспалительный профиль опухоли и путем воздействия противоопухолевых медиаторов способствует иммуннозависимому подавлению опухоли. В связи с этим сочетанное применение COX-ингибиторов с иммунотерапией представляет собой перспективный подход к подавлению опухолевого роста [17].

Эйкозаноиды могут участвовать в канцерогенезе толстого кишечника. Экспрессия генов COX-2 и COX-1 значительно повышена в большинстве видов рака ободочной и прямой кишки по сравнению с уровнями экспрессии в нормальной слизистой оболочке кишечника [18].

В эпидемиологическом исследовании было показано, что долгосрочное применение ингибиторов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты способствует снижению риска развития рака толстой кишки [19].

Повышение уровней COX-2-индуцированного PGE2 было зарегистрировано также в ткани опухоли молочной железы. Это позволило авторам сделать вывод о том, что высокие уровни COX-2-индуцированного PGE2 могут способствовать иммуносупрессии и непосредственному блокированию противоопухолевого иммунитета, обуславливая возникновение и прогрессирование опухоли. Исходя из полученных данных, авторы считают обоснованным сочетанное применение COX-2 ингибиторов и иммунотерапии в лечении опухолевых заболеваний [20].

Wallace A.E., Sales K.J., Catalano R.D. выявили, что в аденокарциноме эндометрия возрастают уровни рецептора простагландина F (PGF-2 α) [21]. Высокая экспрессия воспалительных COX-2 и простагландинов играет значимую роль в возникновении аденокарциномы эндометрия и коррелирует с ростом опухоли и уровнем ангиогенеза [22–24].

Исследование *случай–контроль* (2 028 случаев эпителиального рака яичников и 2 091 женщина контрольной группы) позволило выявить, что риск рака яичника повышается у женщин с умеренной (OR 1,22, 95% CI 1,05–1,42) и сильной (OR 1,34, 95% CI 1,09–1,65) менструальной болью по сравнению с женщинами с отсутствием боли или слабой болью при менструации. Выявлена ассоциация степени выраженности боли при менструации с гистотипом опухоли яичника, в частности сильной боли с эндометриоидным (OR 1,64, 95% CI 1,15–2,34) и светлоклеточным вариантом опухолей (OR 1,91, 95% CI 1,11–3,28) [25].

По-видимому, простагландины вносят определенный вклад и в онкологические риски при эндометриоидном процессе. Выявлена ассоциация между эндометриозом и раком яичников, раком молочной железы, раком эндометрия и меланомой кожи [26].

Преимуществом в лечении и онкопрофилактике больных с дисменореей и эндометриоидным процессом обладают не только НПВС, но и КОК. Данные 36 эпидемиологических исследований (27 276 случаев рака эндометрия и 115 743 женщины контрольной группы) свидетельствуют, что риск рака эндометрия снижается на 25% в течение каждых 5 лет приема КОК. Использование КОК в течение 10 лет снижает этот риск с 2,3 до 1,3 случая на 100 женщин. Мощный онкопротективный эффект КОК в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 30 лет после окончания приема, и это означает, что у тех женщин, которые принимали КОК в возрасте ≤ 20 лет, сохраняется польза от этого лечения по достижении ими возраста ≥ 50 лет, когда распространенность рака эндометрия наиболее высока [27].

Анализ 45 эпидемиологических исследований, включающих более 23 тыс. случаев рака яичников и более 87 тыс. случаев контроля, показал, что использование КОК снижает риск развития рака яичников на 27% [28]. Причем прием КОК снижает риск развития рака яичников также и у носителей мутаций BRCA1 (OR 0,56; 95%CI 0,45–0,71) и BRCA2 (OR 0,39; 95% CI 0,23–0,66) [29]. С приемом КОК связывают снижение риска развития рака толстой кишки/прямой кишки (81%; 95% CI 0,69–0,94) [30]. Известно, что КОК, кроме широкого спектра онкопротективных свойств, обладают целым рядом положительных неконтрацептивных преимуществ в отношении многочисленных гинекологических заболеваний. В частности, КОК эффективны как при первичной, так и при вторичной дисменорее.

Таким образом, с учетом выявленных причинно-следственных связей между дисменореей, эндометриозом и опухолевыми процессами можно утверждать, что своевременное лечение женщин репродуктивного возраста с дисменореей – это не только повышение качества их жизни, но и профилактика возможных отдаленных осложнений, особую роль в которой играют НПВС и КОК.

Одним из признанных и эффективных НПВС на российском рынке является Амелотекс® (действующее вещество мелоксикам) – препарат, обладающий обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Противовоспалительное действие связано с торможением ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов. В меньшей степени мелоксикам действует на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), участвующую в синтезе простагландина, защищающего слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и принимающего участие в регуляции кровотока в почках [31]. Амелотекс выпускается и в виде ректальных суппозиториях (7,5 и 15 мг). Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг. Перед применением суппозитория рекомендуется опорожнить кишечник [31].

Амелотекс (мелоксикам) – малотоксичный НПВС, обладающий превосходным профилем общей безопасности. Минимальный риск возникновения побочных реакций при сохранении клинического действия позволяет считать Амелотекс одним из наиболее эффективных препаратов в лечении больных с первичной и вторичной дисменореей.



ЛИТЕРАТУРА

- Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol*, 1972, 112: 583-593.
- Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150: 283–287.
- Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*, 2004, 82: 1091–1094.
- Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstetrics and gynecology*, 2006, 108(4): 1017-1022.
- Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22: 388–392.
- Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*, 2016 Jul 5: 1-5.
- Zhou C, Zhang T, Liu F, Zhou J, Ni X, Huo R, Shi Z. The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis. *Mol Biosyst*, 2016 Feb, 12(2): 362-70.
- Tong X, Li Z, Wu Y, Fu X, Zhang Y, Fan H. COMT 158G/A and CYP1B1 432C/G polymorphisms increase the risk of endometriosis and adenomyosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014 Aug, 179: 17-21.
- Wang Y, Qu Y, Song W. Genetic variation in COX-2 -1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(2): 168-72.
- Herndon CN, Aghajanova L, Bayalan S, Erikson D, Barragan F, Goldfine G, Vo KC, Hawkins S, Giudice LC. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reprod Sci*, 2016 May 27.
- Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecol Endocrinol*, 1989, 3(1): 71-94.
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*, 1998, 4(4): 312-322.
- Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*, 2010 Mar, 25(3): 569-74.
- Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, Younes S, Köhler C, Taube ET, Plendl J, Mechsner S. Ultra-micro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil Steril*, 2015 Dec, 104(6): 1475-83.e1-3.
- Leyendecker G, Bilgicildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, Böttcher B, Wildt L. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*, 2015 Apr, 291(4): 917-32.
- Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lübbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids*, 1991, 4(3): 137-41.
- Zelenay S, Reis E Sousa C. Reducing prostaglandin E2 production to raise cancer immunogenicity. *Oncotarget*, 2016 Jan 4, 5(5): e1123370.
- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 1994 Oct, 107(4): 1183-8.
- Rigas B, Goldman IS, Levine L. Altered eicosanoid levels in human colon cancer. *J Lab Clin Med*, 1993 Nov, 122(5): 518-23.
- Pockaj BA, Basu GD, Pathangey LB, Gray RJ, Hernandez JL, Gendler SJ, Mukherjee P. Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2004 Mar, 11(3): 328-39.
- Wallace AE, Sales KJ, Catalano RD, Anderson RA, Williams AR, Wilson MR, Schwarze J, Wang H, Rossi AG, Jabbour HN. Prostaglandin F2alpha-F-prostanoid receptor signaling promotes neutrophil chemotaxis via chemokine (C-X-C motif) ligand 1 in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2009 Jul 15, 69(14): 5726-33.
- Tong BJ, Tan J, Tajeda L, Das SK, Chapman JA, DuBois RN, Dey SK. Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-delta in human endometrial adenocarcinoma. *Neoplasia*, 2000 Nov-Dec, 2(6): 483-90.
- Jabbour HN, Milne SA, Williams AR, Anderson RA, Boddy SC. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer*, 2001 Sep 28, 85(7): 1023-31.
- Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol*, 2010 Aug, 206(2): 141-57.
- Babic A, Cramer DW, Titus LJ, Tworoger SS, Terry KL. Menstrual pain and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2014 Dec, 25(12): 1725-31.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, Missmer SA. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*, 2015 Jul-Aug, 21(4): 500-16. doi: 10.1093/humupd/dmv013. Epub 2015 Mar 11.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2015 Sep, 16(9): 1061-70. Epub 2015 Aug 4.
- Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. *Lancet*, 2008 Jan 26, 371(9609): 303-14.
- McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA, Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*, 2007 Jan, 8(1): 26-34.
- Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2009 Sep-Oct, 15(5): 489-98.
- Инструкция к применению препарата Амелотекс http://www.sotex.ru/production/catalog/detail.php?ELEMENT_ID=4268.

Л.И. БОГДАНЕЦ¹, д.м.н., профессор, И.М. ВАСИЛЬЕВ^{1,2}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва² Научно-образовательный медико-технологический центр, Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

В работе представлены данные клинического исследования по эффективности применения системной энзимотерапии у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей (ВБВНК) С6-клинического класса по классификации CEAP. Исследование проводили в 2 группах. В основной группе (20 пациентов) в протокол консервативного лечения была дополнительно включена системная энзимотерапия (препарат Флогэнзим, «МУКОС Эмульсионс ГмбХ», Германия), в группе контроля (18 пациентов) применяли только консервативное лечение, включающее современные раневые покрытия, адаптированные к стадии раневого процесса, эластическую компрессию, и микронизированную очищенную фракцию флавоноидов (МОФФ). Длительность лечения составила 1 месяц. В результате лечения в основной группе полное заживление язв задокументировано у 18 (90%) пациентов, в контрольной группе – у 9 больных (50%). Анализ показателей иммунного гомеостаза, влияющих на воспалительный процесс, показал существенное снижение абсолютного и относительного содержания $CD4^+CD25^{Bright}$ -клеток и повышение Т-лимфоцитов с фенотипом $CD4^+CD45RO^+$ в основной группе, что соответствовало наблюдаемым положительным изменениям в клинической картине. Включение в протокол лечения препарата системной энзимотерапии Флогэнзим способствовало быстрому регрессу клинических симптомов ХВН и ускорению процесса регенерации венозных трофических язв в I–III стадии раневого процесса.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен нижних конечностей, трофическая язва, системная энзимотерапия, Флогэнзим.

L.I. BOGDANETS¹, MD, Prof., I.M. VASILIEV^{1,2}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow² Scientific and Education Medical and Technological Center, Bauman Moscow State Technical University

EFFECT OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY ON HEALING OF VENOUS TROPHIC ULCERS

The article provides the data of the clinical study on effectiveness of application of the systemic enzyme therapy in patients with varicose veins of lower extremities of C6 clinical class by CEAP classification. The study was conducted in 2 groups. In the major group (20 patients) the protocol of the conservative therapy included systemic enzyme therapy (Flogenzyme MUCOS Emulsions GmbH, Germany), the control group included only conservative therapy including modern wound coverings adapted to the stage of the wound process, elastic compression and micronized purified fraction of flavonoids. The duration of therapy was 1 month. As a result of therapy complete ulcer healing was registered in 18(90%) of patients, in the control group – in 9 patients (50%). The analysis of immune hemostasis values affecting the inflammatory process showed considerable reduction of absolute and relative content of $CD4^+CD25^{Bright}$ -cells and increase of T-lymphocytes with phenotype $CD4^+CD45RO^+$ in the major group, which corresponded to the positive changes in the clinical pattern. Inclusion in the therapeutic protocol of the systemic enzyme therapy drug Flogenzyme contributed to quick regression of the clinical symptoms of the chronic venous insufficiency and acceleration of the process of regeneration of the venous trophic ulcers at stage I-III of the wound process.

Keywords: varicose veins of lower extremities, trophic ulcer, systemic enzyme therapy, Flogenzyme.

Варикозное расширение вен нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний периферических сосудов нижних конечностей и в 18–50% случаев осложняется образованием венозных трофических язв (ВТЯ) [1, 2].

Главный фактор развития трофических расстройств вследствие хронической венозной недостаточности (ХВН) – гемодинамические нарушения в венозной системе нижних конечностей, в патогенезе которых основную роль играет венозная гипертензия, приводящая к расстройствам микроциркуляции [3, 4]. Изменения в микроциркуляторном русле характеризуются расширением капилляров и венул, замедлением кровотока по сосудам микроциркуляторного русла, вплоть до стаза, нарушением лимфообращения, увеличением артериовенозной разницы по кислороду [5, 6]. Эти патофизиологические процес-

сы способствуют прогрессированию трофических изменений кожного покрова, вплоть до образования язв [7].

Патогенетически обоснованные современные методы лечения ВТЯ, включающие хирургическую коррекцию патологической флебодинамики, обязательную эластическую компрессию нижних конечностей, системную фармакотерапию, местное лечение с преимущественным применением специальных раневых покрытий, обеспечивающих заживление в условиях влажной среды, способствовали в значительной степени улучшению как ближайших, так и отдаленных результатов.

Вместе с тем изучение причин неудовлетворительных результатов лечения показало, что одним из малоизученных факторов, влияющим на регенерацию кожного покрова, является дисбаланс в системе иммунного гомеостаза [8].

В этой связи заслуживает внимания исследование наиболее значимых показателей иммунной системы, характеризующих хроническое воспаление и возможность их коррекции, одним из возможных вариантов которой является системная энзимотерапия (СЭТ).

Изучение причин неудовлетворительных результатов лечения показало, что одним из малоизученных факторов, влияющим на регенерацию кожного покрова, является дисбаланс в системе иммунного гомеостаза

Многочисленные работы показали эффективность применения системной энзимотерапии у пациентов, страдающих ХВН, на фоне посттромбофлебитической болезни и варикозной болезни вен нижних конечностей. Были отмечены такие клинически значимые изменения, как уменьшение болевого синдрома, регресс отека нижних конечностей, улучшение венозной гемодинамики [9, 10].

Механизм действия СЭТ основан на воздействии гидролитических энзимов, влияющих на ключевые процессы жизнедеятельности организма и обладающих противовоспалительным действием. После поступления препарата в организм происходит связывание энзимов с α -2-макроглобулином и образуется комплекс, регулирующий оптимальный уровень и соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также уменьшение тромбогенной активации эндотелия и агрегации тромбоцитов, что приводит к улучшению микроциркуляции в поврежденных тканях и повышает качество снабжения ткани кислородом и питательными веществами. Протеолитические энзимы ускоряют распад медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины), нормализуют активность фагоцитов и естественных киллерных клеток [11–15].

С этих позиций представляет интерес изучение возможностей улучшения результатов лечения ВТЯ посредством системной энзимотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено лечение 38 пациентов с ВБВНК с рецидивирующими венозными трофическими язвами (С6-клинический класс по классификации CEAP).

Пациенты были разделены на две группы. В первой, основной, группе было 20 пациентов (средний возраст $61,2 \pm 12,6$ года, старше 60 лет – 13 человек (65,0%)), из которых было 13 женщин (65,0%) и 7 мужчин (35,0%). В этой группе проводили консервативное лечение: местно – современные раневые покрытия соответственно стадии раневого процесса, эластическую компрессию специальными противоязвенными гольфами и системную фармакотерапию на основе микронизированной очищенной фракции флавоноидов. Наряду с этим дополнительно применяли системную энзимотерапию препаратом Флогэнзим (по 3 таблетки три раза в день). Вторая, контрольная, группа включала 18 пациентов С6-клинического класса (средний

возраст $60,1 \pm 10,5$ года, старше 60 лет – 10 (55,6%)), из них 12 женщин (66,7%) и 6 мужчин (33,3%). В контрольной группе применяли консервативное лечение без включения в протокол лечения СЭТ.

Длительность лечения составила 30 ± 5 дней, с контрольными осмотрами пациентов с интервалом 1 раз в неделю.

Критериями включения было наличие рецидивных венозных трофических язв в I, II, III стадии раневого процесса с площадью язвенного дефекта до 30 см^2 у пациентов в возрасте от 18 до 82 лет.

Критериями исключения были сопутствующий сахарный диабет I и II типа, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, системный васкулит, ревматоидный артрит, заболевания, требующие гормонотерапии и иммунокоррекции.

Обе группы были сопоставимы по основным параметрам, таким как пол, возраст, площадь язвенного дефекта, длительность заболевания, стадия раневого процесса, сопутствующие заболевания.

Для оценки тяжести проявлений ХВН (тяжесть в ногах, боль, отеки, судороги) и объективного анализа динамики раневого процесса (состояние трофической язвы, а также окружающих ее кожных покровов) мы использовали шкалу оценки клинических проявлений ХВН в баллах (Venous Clinical Severity Score, VCSS) и оригинальную шкалу оценки состояния язвы и кожных покровов в баллах. По VCSS проводили оценку симптомов ХВН до и после лечения, оценку состояния язвы – до и через 1 месяц после лечения. Для оценки дискомфорта в повседневной жизни пациентов с трофическими язвами использовали визуально-аналоговую шкалу (Visual Analogue Scale, VAS).

Многочисленные работы показали эффективность применения системной энзимотерапии у пациентов, страдающих ХВН на фоне посттромбофлебитической болезни и варикозной болезни вен нижних конечностей

У всех больных было проведено изучение параметров иммунного гомеостаза, которое включало в себя исследование поверхностных рецепторных структур лимфоцитов методом иммунофлуоресцентного анализа (цитофлуориметр FACS Calibur) с использованием моноклональных антител (IQ Products, Нидерланды). Также нами была изучена способность иммуноцитов секретировать цитокины в системе *in vitro*, которые изучали в 24-часовых нестимулированных и стимулированных Lipopolysaccharides from *Escherichia coli* O127 (ЛПС, Sigma) и определяли методом проточной цитометрии. Влияние этих субпопуляций иммунокомпетентных клеток заключается в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов и антигенпрезентирующих функций дендритных клеток и макрофагов, в индукции апоптоза клеток, снижении генерации Т-хелперов I и II типа (Th1, Th2), а также продукции ими цитокинов.

Также нами проведено бактериологическое исследование отделяемого с поверхности язвы до лечения, через 2 недели и среди незаживших язв в конце лечения.

Культуры идентифицировали на полуавтоматических анализаторах Sceptor и Crystal (Becton Dickinson).

С целью подтверждения диагноза ВБВНК и исключения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей всем пациентам выполняли ультразвуковое ангиосканирование.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность межгрупповых различий определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми изменениями средних величин считали $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного лечения в основной группе в конце лечения язвы зажили у 18 (90%) пациентов, в контрольной группе – у 9 (50%) (табл. 1).

Активная эпителизация начиналась с 3-й недели лечения в обеих группах. Вместе с тем она была более интенсивной в 1-й группе – зажило 40% язв, в то время как во 2-й группе в два раза меньше – 22,2%. К концу месяца большинство язвенных дефектов у пациентов 1-й группы зажило (75%), в контрольной группе – лишь у каждого третьего больного.

Также отмечено, что начиная со второго визита клинические проявления ХВН, такие как болевой синдром,

Таблица 1. Количество язв (%), заживших в процессе стандартного консервативного лечения и дополнительного применения СЭТ

Сроки заживления	Основная группа (Флогэнзим)	Контрольная группа
	(n = 20)	(n = 18)
1-я неделя	0	0
2-я неделя	0	0
3-я неделя	8 (40%)	4 (22,2%)
4-я неделя	7 (35%)	2 (11,1%)
5-я неделя	3 (15%)	3 (16,7%)
Всего	18 (90%)	9 (50%)

наличие венозного отека, распространенность гиперпигментации и ее интенсивность, уплотнение мягких тканей, гиперемия в области язвенного дефекта, у пациентов, применявших СЭТ, уменьшались.

В основной группе, по сравнению с контрольной, происходило статистически достоверно более быстрое очищение язвенной поверхности от гноя и некротических тканей, уменьшение индукции, зоны перифокального воспаления, был отмечен более активный рост сочной грануляционной ткани, краевая эпителизация (табл. 2, рис.).

Таблица 2. Изменения клинических проявлений и состояние кожных покровов в процессе лечения (в баллах) ($M \pm m$)

Оцениваемые параметры (баллы)	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Раневая боль	$2,4 \pm 2,1$	$0,2 \pm 0,6^{\#}$	$2,9 \pm 1,9$	$1,3 \pm 1,5^{\#}$
Гиперпигментация	1	1	1	1
Мацерация	$0,4 \pm 0,5$	0 [#]	$0,4 \pm 0,5$	$0,2 \pm 0,4^{\#}$
Гиперемия	$0,7 \pm 0,5$	0 [#]	$0,7 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,4^{\#}$
Экзематозный дерматит	0	0	0	0

[#] Достоверное различие показателей после лечения ($p < 0,05$).

Рисунок. Больной Р., 69 лет, ВБВНК, рецидивирующая язва левой голени



А – вид трофической язвы до лечения. Грануляции вялые, эпителизация отсутствует, имеются фибриновые наложения, гиперемия и мацерация окружающих тканей; Б – вид трофической язвы левой голени через 2 недели лечения. Полное очищение язвенной поверхности от фибрина, купирование воспаления окружающих тканей, появилась краевая эпителизация; В – полная эпителизация язвенного дефекта через 4 недели

Изменения в клинической картине и в системе иммунного гомеостаза сопровождались изменениями в картине микробного пейзажа. В начале лечения отмечалось наличие *Staphylococcus aureus* у 40% пациентов, еще у 10% пациентов он встречался в ассоциации с другими микроорганизмами, через 2 недели лечения у всех пациентов была выявлена только непатогенная и условно-патогенная микрофлора ниже критического уровня бактериальной контаминации.

Важным преимуществом Т-клеток памяти, постоянно циркулирующих даже при отсутствии всякого воспаления, над наивными Т-лимфоцитами является их способность к обнаружению чужеродного антигена и его элиминации задолго до того, как он достигнет вторичных лимфоидных структур

Наряду с этим в процессе лечения отмечено уменьшение клинических проявлений ХВН по шкале VCSS, а также по визуально-аналоговой шкале дискомфорта как в основной группе, так и в контрольной группе (с $4,9 \pm 2,1$ до $0,3 \pm 0,8$ и с $5,5 \pm 1,1$ до $1,2 \pm 1,4$ см соответственно), изменения статистически достоверны – $p < 0,05$.

Проведенный нами анализ изменений количества Тreg-лимфоцитов показал, что у пациентов основной группы, получавших дополнительно препарат Флогэнзим, после завершения курса лечения наблюдалось значительное снижение абсолютного и относительного содержания $CD4^+CD25^{Bright}$ -клеток ($p < 0,05$) (табл. 3). У пациентов группы сравнения, напротив, было выявлено повышение уровня этой субпопуляции Т-клеток. Влияние этой субпопуляции иммунокомпетентных клеток заключается в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и антиген-презентирующих функций дендритных клеток и макрофагов в результате нарушений в механизмах апоптоза. Также

в контрольной группе было отмечено значительное повышение относительного содержания в периферической крови Т-лимфоцитов с фенотипом $CD4^+CD45RA^+$, а в основной группе – с фенотипом $CD4^+CD45RO^+$. При анализе количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих разные изоформы CD45, было отмечено, что в контрольной группе значения соотношений $CD4^+CD45RA^+/CD4^+CD45RO^+$ и $CD45RA^+/CD45RO^+$ после завершения курса лечения практически не отличались от исходных, в то время как в основной группе существенно снижались (табл. 3). Важным преимуществом Т-клеток памяти, постоянно циркулирующих даже при отсутствии всякого воспаления, над наивными Т-лимфоцитами является их способность к обнаружению чужеродного антигена и его элиминации задолго до того, как он достигнет вторичных лимфоидных структур.

У пациентов основной группы после завершения курса лечения была выявлена разнонаправленная динамика содержания в крови Тreg-клеток и Т-клеток памяти, которая соответствовала наблюдаемым положительным изменениям в клинической картине. Это свидетельствует о повышении эффективности иммунного ответа за счет включения в протокол лечения препарата Флогэнзим.

Положительное влияние системной энзимотерапии препаратом Флогэнзим на циркулирующие Т-клетки памяти ($CD4^+CD45RO^+$) и регуляторные Т-клетки ($CD4^+CD25^{Bright}$) свидетельствует о снижении напряженности функционирования Т-звена адаптивного иммунитета

Проведенная оценка способности мононуклеаров синтезировать противовоспалительные цитокины ИЛ-10 и ИЛ-4 позволила отметить, что у больных обеих групп наблюдается повышение содержания этих цитокинов в нестимулированных культурах клеток. В ответ

Таблица 3. Изменения субпопуляции лимфоцитов в периферической крови у больных ВБВНК С6-класса в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатели		Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$CD4^+CD25^{Bright}$	отн., %	$3,2 \pm 0,29$	$2,4 \pm 0,24^*$	$2,43 \pm 0,28$	$3,5 \pm 0,27^*$
$CD4^+CD45RA$	отн., %	$16,8 \pm 2,0$	$16,3 \pm 2,1$	$15,8 \pm 1,7$	$20,4 \pm 2,0^*$
$CD45RA$	отн., %	$57,4 \pm 1,8$	$54,0 \pm 1,8^*$	$53,3 \pm 2,5$	$63,0 \pm 2,3^*$
$CD4^+CD45RO^+$	отн., %	$26,7 \pm 1,6;$	$30,9 \pm 1,5^*$	$25,9 \pm 1,4$	$28,4 \pm 1,1$
$CD45RO^+$	отн., %	$36,5 \pm 1,9$	$44,8 \pm 2,2^*$	$38,6 \pm 2,5$	$41,6 \pm 2,0$
$CD4^+CD45RA^+/CD4^+CD45RO^+$		$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,08^*$	$0,6 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,08$
$CD45RA^+/CD45RO^+$		$1,6 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1^*$	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$

* Достоверное различие ($p < 0,05$).

на стимуляцию липополисахаридом у больных контрольной группы продукция ИЛ-10 и ИЛ-4 снижалась, а у больных основной группы, получающих Флогэнзим, существенно не отличалась от уровня до начала курса лечения. Это наблюдение позволяет сделать, с нашей точки зрения, вполне обоснованное предположение, что системная энзимотерапия оказывает протективное действие на функциональное состояние цитокиновой системы.

Таким образом, положительное влияние системной энзимотерапии препаратом Флогэнзим на циркулирующие Т-клетки памяти ($CD4^+CD45RO^+$) и регуляторные Т-клетки ($CD4^+CD25^{Bright}$) свидетельствует о снижении напряженности функционирования Т-звена адаптивного иммунитета. Клиническими проявлениями этого является нивелирование симптомов ХВН, ускорение процессов

регенерации. Дополнительное включение системной энзимотерапии препаратом Флогэнзим в протокол консервативного лечения у пациентов с трофическими язвами, наряду с компрессионным лечением, флебоактивными препаратами и современными методами ведения

В ответ на стимуляцию липополисахаридом у больных контрольной группы продукция ИЛ-10 и ИЛ-4 снижалась, а у больных основной группы, получающих Флогэнзим, существенно не отличалась от уровня до начала курса лечения

раневого процесса, достоверно повышает скорость и частоту их заживления и тем самым способствует улучшению результатов лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Липницкий Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей. М.: Медицина, 2001. С. 160.
2. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. *Флебология*, 2010, 4(3): 9–12.
3. Stuart WP, Adam DJ, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808850> Saphenous surgery does not correct perforator incompetence in the presence of deep venous reflux. *J. Vasc. Surg.*, 1998, 28(5): 834–838.
4. Старцева Ю.В., Черкасов В.А., Долгалова И.В. Микроциркуляторное русло человека при заболеваниях, требующих хирургического вмешательства: Метод. рекомендации. Ч. 1: Морфология, функция и основные общие патофизиологические реакции. Пермь: Перм. гос. мед. академия, 2004. С. 21.
5. Leu AJ, Hoffmann U. Initial lymphatics of the skin: From basic research to clinical implications. *J. Vasc. Invest.*, 1997, 3: 143–148.
6. Schields DA, Andaz SK, Timothy-Antoine CA et al. CD11b/CD18 as a marker of neutrophil adhesion in experimental ambulatory venous hypertension. *Phlebology*, 1995, 10(1): 220–221.
7. Bollinger A, Leu AJ, Hoffmann U et al. Microvascular changes in venous disease: an update. *Angiology*, 1997, 48: 27–32.
8. Кириенко А.И., Атауллаханов Р.И., Богачев В.Ю., Богданец Л.И., Пичугин А.В., Журавлева О.В. Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2007, 1: 76–85.
9. Кириенко А.И., Кошкин В.М., Богачев В.Ю. Системная энзимотерапия в ангиологии. Материалы Всероссийской научно-практической конф. хирургов. Калуга, 1996. С. 91.
10. Кириенко А.И., Кошкин В.М., Агафонов В.Ф. Системная энзимотерапия посттромбофлебитической болезни. Критическая ишемия. Итоги XX века: материалы 3-го Международного конгресса северных стран и регионов. Петрозаводск – Париж, 1999. С. 151.
11. Gebauer F, Ransberger K, Stauder G, Kunze R. Enhancement of immune complex binding to cells by proteolytic enzymes. IInd International Congress on Biological Response Modifiers, San Diego, California, USA. 1993: 192–193.
12. Munzig E, Eckert K, Harrach T, Graf H, Maurer HR. Bromelain protease F9 reduces the CD44 mediated adhesion of human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett*, 1994, 351: 215–218.
13. Мазуров В.И., Лила А.М., Столов С.В. Иммунологические аспекты системной энзимотерапии. Труды Всероссийской конференции «Проблемы медицинской энзимологии». М., 2002: 152–153.
14. Системная энзимотерапия в профилактике и лечении осложнений послеоперационного периода. Пособие для врачей под ред. Савельева В.С. М., 2012. 32 с.
15. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(3): 48–53.

ЭНЗИМЫ УСКОРЯЮТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Рег. номер: П N012753/01 от 23.04.2012 РЕКЛАМА



ТРАВМЫ



ОПЕРАЦИИ



после травм и операций

ФЛОГЭНЗИМ®
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ:

Препарат принимать со 2-го дня после операции курсом 2 недели по 3 таб. 3 раза в день за 30 мин. до еды, запивая водой.

ЭНЗИМЫ — УСКОРЯЮТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ

НЕОСПОРИМЫХ **5** ПРЕИМУЩЕСТВ

- 1 Расщепляет и удаляет поврежденные ткани
- 2 Ускоряет заживление
- 3 Уменьшает воспаление и ускоряет рассасывание гематом и отеков
- 4 Улучшает микроциркуляцию и трофику тканей
- 5 Снижает риск тромбозов, развитие спаечной болезни и келоидного рубца

Санкт-Петербург: (812) 383-14-85
Москва: (499) 240-02-74

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

И.Н. АГАМЕДОВА, к.м.н., Т.Е. НИКИТИНА, к.м.н.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДЕПРЕССИЙ:

ВЕНЛАФАКСИН И КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ

Представлен опыт комбинированной терапии (венлафаксином и когнитивно-поведенческой психотерапии) постинсультных депрессий у пациентов реабилитационного стационара. Было обследовано 38 больных с органическим депрессивным расстройством различной степени тяжести по МКБ-10. По доминирующему аффекту пациенты были разделены на 4 группы – с преобладанием тревожного компонента, тоскливо-тревожный смешанный вариант, «классическая» тоскливая депрессия и астено-депрессивный синдром с неустойчивым основным аффектом. С использованием психометрических шкал HADS, HARS, CGI-S и CGI-I показана эффективность сочетанной терапии в отношении всех компонентов постинсультной депрессии, отмечена опережающая редукция тревожного компонента. Наибольшую эффективность сочетанная терапия показала при лечении тревожных депрессий умеренной степени тяжести. Была отмечена хорошая переносимость и безопасность венлафаксина. Сделан вывод о целесообразности применения венлафаксина в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией в реабилитации неврологических больных в постинсультном периоде.

Ключевые слова: венлафаксин, когнитивно-поведенческая психотерапия, постинсультная депрессия, реабилитация неврологических больных.

I.N. AGAMAMEDOVA, PhD in medicine, T.E. NIKITINA, PhD in medicine

Moscow Psychiatry Scientific and Research Institute – an affiliate of the Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology

COMBINED THERAPY OF POST-STROKE DEPRESSIONS: VENFLAXIN AND COGNITIVE-BEHAVIORIAL PSYCHOTHERAPY

An experience of combined therapy (by Venflaxin and cognitive-behavioral psychotherapy) of post-stroke depressions of the rehabilitation inpatient department patients. 38 patients with organic depressive disturbance of various severity degree by ICD-10 were examined. By the domineering effect the patients were divided in 4 groups – with predominance of the anxiety component, melancholy-anxiety combined variant, “classical” melancholic depression and astheno-depressive syndrome with the unstable main effect. With use of the psychometric scales HADS, HARS, CGI-S and CGI-I effectiveness of the combined therapy was demonstrated with respect to all components of the post-stroke depression, advanced reduction of the anxiety component was observed. Good tolerability and safety of Venlafaxin was noted. A conclusion about the rationality to use Venflaxin in a combination with a cognitive-behavioral psychotherapy and rehabilitation of neurologic patients in the post-stroke period.

Keywords: Venlafaxin, cognitive-behavioral psychotherapy, post-stroke depression, neurologic patient rehabilitation.

Депрессия развивается примерно у трети пациентов, перенесших инсульт [3, 14], что ухудшает когнитивные функции, качество жизни, затрудняет реабилитацию и повышает риск повторного инсульта [13, 15]. Если признаки большого депрессивного расстройства, по данным различных исследований, определяются у 10–32% больных в постинсультном периоде, то легкое депрессивное расстройство отмечается почти у 40% [7, 11]. Диагностика аффективных расстройств у этой категории пациентов затруднена из-за речевых и когнитивных нарушений, поэтому требует оценки эмоционального состояния и консультации психиатра [2, 6, 11].

Для лечения постинсультной депрессии широко используются антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и психотерапия, направленная на повышение бытовой и социальной активности [3, 5, 10, 13, 15, 18]. Больным, перенесшим инсульт, не рекомендуется назначать трициклические антидепрессанты из-за их возможных побочных эффектов, обусловленных альфа1-адренергическим блокирующим

действием, антихолинергическим и гистаминергическим действием.

Венлафаксин (венлафаксина гидрохлорид – [2-диметиламино-1-(4-метоксифенил)-этил] циклогексан-1-ол), относимый к антидепрессантам III поколения [1], является препаратом из группы антидепрессантов «двойного действия», фармакологические эффекты которых определяются влиянием на обратный захват как серотонина, так и норадреналина [16, 17, 20]. Причем серотонинергический эффект значительно преобладает, что делает венлафаксин сопоставимым с препаратами СИОЗС [23]. При оценке как краткосрочного ответа на терапию, так и долговременной эффективности венлафаксин также сопоставим и с трициклическими антидепрессантами, при его несомненно лучшей переносимости [9, 17, 19–21]. Имеются данные фармакоэкономических исследований, свидетельствующие о преимуществах венлафаксина над антидепрессантами других фармакологических групп, наиболее важными из которых являются его безопасность и переносимость [8, 22].

При применении более высоких доз венлафаксина появляется норадренергический эффект и, соответственно, реализуется его двойное действие. Кроме того, в высоких дозах препарат обладает дофаминергическим эффектом, повышая дофаминовую нейротрансмиссию в передних отделах коры [20]. Таким образом, в высоких дозах венлафаксин оказывает действие на все нейромедиаторы, вовлеченные в патогенез депрессии, что говорит о его эффективности при различных вариантах расстройств тревожно-депрессивного спектра. Данные проведенных в последние годы контролируемых клинических исследований подтверждают терапевтическую эффективность венлафаксина на практике [4].

Целью настоящего исследования является оценка терапевтической эффективности венлафаксина в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией у неврологических пациентов с постинсультной депрессией. Данное исследование проводилось на базе психотерапевтического кабинета Московской многопрофильной клиники медицинской реабилитации – филиала № 3 Научно-практического центра медицинской радиологии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический с использованием психометрических шкал – депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS,

HARS), общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I).

Препарат венлафаксин назначался в стартовой дозе 75 мг/сут (по 37,5 мг утром и вечером) в виде монотерапии, через 2 недели доза повышалась до 150 мг/сут (по 75 мг утром и вечером). При нарушениях ночного сна допускалось кратковременное (от 2 до 5 дней) назначение доксиламина 15 мг на ночь. Для лечения соматических заболеваний использовались препараты, не обладающие психотропной активностью. Динамика состояния регистрировалась в ходе 5 визитов: визит 1 – стартовая оценка, визит 2 – оценка состояния через 1 неделю, визит 3 – оценка состояния через 2 недели, визит 4 через 3 недели и завершающий визит 5 проводился после 4 недель терапии, перед выпиской из стационара.

Депрессия развивается примерно у трети пациентов, перенесших инсульт, что ухудшает когнитивные функции, качество жизни, затрудняет реабилитацию и повышает риск повторного инсульта

Когнитивно-поведенческая терапия была направлена на коррекцию дезадаптивных форм поведения и иррациональных установок, изменение отношения к болезни и лечению, выработку навыка планирования и создание



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3436
remedium@remedium.ru

адекватной жизненной перспективы. Пациентам оказывалась помощь в осознании нейropsихологических нарушений, создании копинг-стратегий, направленных на овладение адаптивными способами поведения, создании позитивных установок и развитие альтернативных интересов. Психотерапия включала в себя 8 индивидуальных сессий.

Критериями эффективности считалось снижение на 50% и более от исходных значений среднего балла по HDRS и HARS, показатели «значительное улучшение» и «умеренное улучшение» по CGI-I. Статистическая обработка материала производилась с использованием методов описательной статистики, а также методов непараметрической статистики. Статистическая достоверность устанавливалась на уровне $p = 0,05$.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ

В исследование были включены 38 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет (26 женщин и 12 мужчин; средний возраст $66,8 \pm 5,0$ лет), состояние которых определялось клинически выраженным депрессивным синдромом в рамках органического депрессивного расстройства (F06.3) по МКБ-10. Критериями исключения являлось общее тяжелое соматическое состояние в фазе декомпенсации, а также прием психотропных препаратов в течение двух недель, предшествующих включению в исследование.

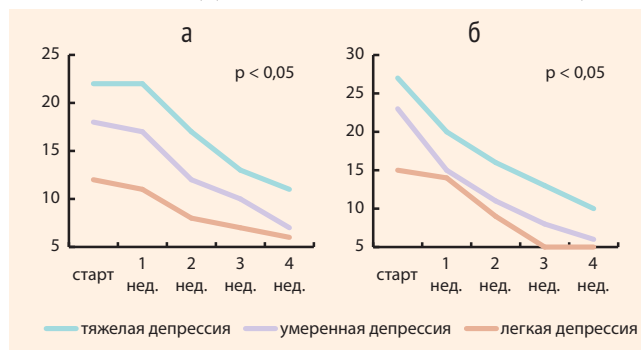
На момент включения в исследование в статусе всех пациентов присутствовали разные психопатологические проявления депрессии. По доминирующему аффекту большинство состояний ($n = 18$) можно было отнести к тоскливо-тревожному депрессивному синдрому (смешанный вариант). В 6 наблюдениях ($n = 6$) к началу терапии состояние определялось как «классическая» тоскливая депрессия с подавленностью, явлениями витальной тоски в виде диффузного ощущения гнета, тяжести в груди, у 8 пациентов ($n = 8$) отмечалась гипотимия с преобладанием тревожного компонента – беспредметного беспокойства, внутреннего напряжения, предчувствия несчастья (тревожная депрессия). В остальных случаях состояние соответствовало астено-депрессивному синдрому ($n = 6$) с недифференцированным или неустойчивым основным аффектом и разными астеническими, апатическими и психовегетативными нарушениями, у них сниженное

настроение сопровождалось дефицитом побуждений, утратой жизненного тонуса, вялостью, безразличием ко всему окружающему (табл.).

15 (39,5%) пациентов страдали умеренной депрессией по CGI-S, у них средний стартовый балл по шкале HDRS составил $17,2 \pm 2,0$, по шкале HARS – $24,5 \pm 1,6$ баллов. У 17 (44,7%) больных диагностировалась депрессия легкой степени выраженности, у них средний балл по шкале HDRS составил $12,4 \pm 1,5$, по шкале HARS – $15,5 \pm 2,4$ баллов. У 6 (15,8%) пациентов было обнаружено депрессивное расстройство выраженной степени тяжести со средними баллами $21,8 \pm 1,2$ и $28,5 \pm 2,6$ по шкалам HDRS и HARS соответственно.

В ходе терапии отмечалось значительное уменьшение показателей, отражающих как депрессивные, так и тревожные проявления. Это подтверждалось достоверной редукцией исходных баллов по шкалам HDRS и HARS (рис. 1а, 1б). Значимое обратное развитие тревожного аффекта ($p < 0,05$) у обследуемых пациентов наблюдалось через неделю терапии, а депрессивного аффекта ($p < 0,05$) – со 2-й недели лечения и становилось более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней 4-й недели терапии ($p < 0,01$).

Рисунок 1. Динамика общего показателя по шкале HDRS (а) и по шкале HARS (б) при депрессиях различной тяжести ($n = 38$)

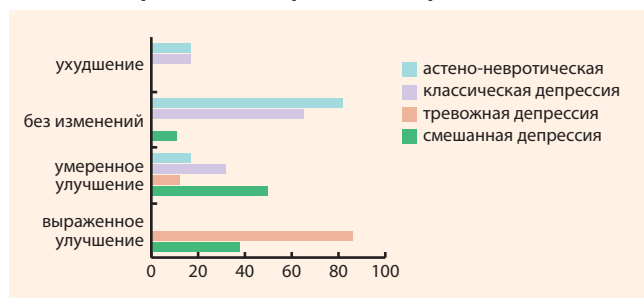


По эффективности лечения больные были разделены на респондеров – 27 пациентов (71,0%) и нонреспондеров – 11 больных (29,0%). В группе респондеров к моменту завершения исследования по шкале общего клинического впечатления «выраженное улучшение» отмечалось у 15 (55,6%), «умеренное улучшение» – у 12 (44,4%) пациентов. Причем в группе с выраженным улучшением оказалось по 7 (46,7%) пациентов с тревожной депрессией и тревожно-депрессивным вариантом состояния и 1 (6,6%) пациент с классической депрессией. В группу нонреспондеров вошли 5 больных (45,4%) с астено-депрессивным вариантом депрессии, 4 (36,4%) с «классической» депрессией и 2 (18,2%) со смешанной депрессией (рис. 2). В этой же группе наблюдались кратковременные побочные явления – тошнота (у 4 пациентов) и незначительные подъемы артериального давления (у 3 пациентов). Ни один случай не повлек за собой отмену венлафаксина.

Таблица. Распределение больных в зависимости от синдромального варианта депрессии ($n = 38$)

Вариант депрессии	Число больных	
	Абс.	%
смешанный тревожно-депрессивный	18	47,3
«классический» тоскливый	6	15,8
тревожный	8	21,1
астено-депрессивный	6	15,8
всего	38	100,0

Рисунок 2. Результаты терапии по шкале CGI в группах больных с различным вариантом депрессии



Как следует из рисунка 2, наиболее выраженное улучшение отмечалось у пациентов с тревожным вариантом депрессии (87,5% больных этой группы показали выраженное улучшение, 12,5% – умеренное улучшение). Хорошо поддавались терапии смешанные тревожно-депрессивные состояния (у 50,0% больных отмечалось выраженное и у 38,9% умеренное улучшение). Наихудшие результаты показали пациенты с астено-депрессивным вариантом депрессии (лишь у 16,7% этих больных было умеренное улучшение). При этом статистический анализ свидетельствует о наличии достоверных статистических различий между указанными группами по всем результатам терапии по CGI-I ($p = 0,05$).

Обращает на себя внимание опережающая редукция тревожных симптомов по сравнению с тоскливым и астено-депрессивным вариантами депрессий. Через неделю терапии у пациентов улучшался ночной сон, менее выраженными становились ранние пробуждения и трудности засыпания, менее интенсивным чувство

внутреннего напряжения. К концу 2-й недели наступившее улучшение становилось более отчетливым, улучшался аппетит, выравнивалось настроение, пациенты становились активнее, интересовались психотерапевтическими сессиями, охотнее общались с психотерапевтом. В конце 4 недели редуцировалась тоска и ипохондрические переживания, при этом актуальными оставались астенические симптомы, снижение трудоспособности и концентрации внимания.

Для лечения постинсультной депрессии широко используются антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и психотерапия, направленная на повышение бытовой и социальной активности

Таким образом, венлафаксин является эффективным препаратом для терапии постинсультных депрессий. Когнитивно-поведенческая психотерапия, направленная на повышение бытовой и социальной активности дополняет эффект фармакотерапии и способствует повышению комплаентности больных. Терапевтический эффект сочетанной терапии быстро реализуется. Клинически значимая редукция психопатологических нарушений начинается со 2-й недели терапии, показывая опережающий противотревожный эффект. Наибольшая эффективность сочетанной терапии отмечается при терапии тревожных депрессий умеренной степени тяжести. Венлафаксин показывает хорошую переносимость, безопасность, что позволяет использовать его для реабилитации неврологических больных в постинсультном периоде.



ЛИТЕРАТУРА

- Аведисова А.С. Венлафаксин (Велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения. *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2006, 11(2).
- Агамамедова И.Н., Никитина Т.Е., Бобров А.Е. Опыт работы психотерапевтического кабинета многопрофильной клиники медицинской реабилитации. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2016, 26(3): 46-52.
- Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, психиатрия и психосоматика*, 2009, 2: 9-13.
- Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского многоцентрового исследования эффективности и безопасности. *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2007, 4: 29-32.
- Хабарова Т.Ю. Особенности психотерапевтической коррекции тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с церебральным инсультом в раннем восстановительном периоде. *Молодой ученый*, 2015, 14: 108-112.
- Berg A, Psych L, Lonnqvist J et al. Assessment of Depression After Stroke. A Comparison of Different Screening Instruments. *Stroke*, 2009, 40: 523-9.
- Capaldi V, Wynn I. Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients. *Psychol Res Behav Manag*, 2010, 3: 109-18.
- Casciano R. Effectiveness measures of major depressive disorder in pharmacoeconomic evaluations. *Manag. Care Interface*, 2003, Suppl B: 14-15.
- Cusani E, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Brocard M, Baumann P. Combination therapy with venlafaxine and carbamazepine in depressive patients not responding to venlafaxine: pharmacokinetic and clinical aspects. *J. Psychopharmacol.*, 2004, 18: 559-566.
- Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92.
- Williams LS, Shoma Ghose S, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 1090-5.
- Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92.
- Hackett ML, Anderson CS. Treatments options for post-stroke depression in the elderly. *Aging Health*, 2005, 1: 90-5.
- Hackett ML, Anderson CS, House AO et al. Interventions for Treating Depression After Stroke. *Stroke*, 2009, 40: e487-8.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V et al. Frequency depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36: 1330-40.
- Kanner AM. Depression in neurological disorders. *Lundbeck Inst*, 2005, 161 p.
- Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. (1997): Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 33: 149-154.
- Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2004, 50: 57-64.
- Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299: 2391-400.
- Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M, Martin AJ, Lam W, Burt T. Randomized Trial of Sertraline Versus Venlafaxine XR in Major Depression: Efficacy and Discontinuation Symptoms. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66: 1312-1320.
- Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr*, 2005, 10: 732-747.
- Van Amerongen AP, Ferrey G, Toumoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J. Affect Disord.*, 2002, 72: 21-31.
- Van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21: 1271-1279.
- Zerjav S, Tse G. Review of duloxetine and venlafaxine in depression. *Canad. Pharmacists J*, 2009, 142(3): 144-152.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Нарушения мозгового кровообращения занимают одно из первых мест среди причин инвалидизации населения, поэтому реабилитация постинсультных больных является актуальной медицинской и социальной проблемой современного здравоохранения. У значительной части больных, перенесших инсульт, наряду с двигательными нарушениями, развиваются различные нарушения высших психических функций, в том числе когнитивные нарушения (КН), включающие дефицит внимания, снижение памяти, замедленность мышления и быстроты психических процессов, вплоть до развития деменции. Этому аспекту последствий острых нарушений мозгового кровообращения уделяется недостаточно внимания, при том что КН во многом определяют исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациента. В статье рассматриваются современные подходы к диагностике и принципы терапии умеренных когнитивных нарушений сосудистого генеза.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хронические сосудистые заболевания головного мозга, деменция.

N.V. SHAKHPARONOVA, MD, A.S. KADYKOV, MD, Prof., A.A. TELENKOV, PhD in medicine,
Scientific Center of Neurology, Moscow

PREVENTION AND THERAPY OF COGNITIVE DISTURBANCES OF VASCULAR GENESIS

Strokes are one of the most frequent reasons of population disability, that's why rehabilitation of post-stroke patients is an urgent medical and social problem of modern healthcare system. In a considerable share of patients affected by stroke various disturbances of the higher psychic functions develop, including attention deficit, memory reduction, deceleration of thinking and quickness of psychic processes, up to dementia development. This aspect of stroke consequences is downplayed, at the same time CD to a great share predetermine the outcome of rehabilitation measures and the quality of the patient life. The article considers modern approaches to diagnostics and principles of therapy of moderate cognitive disturbances of vascular genesis.

Keywords: cognitive disturbances, chronic vascular diseases of the brain, dementia.

Нарушения мозгового кровообращения занимают одно из первых мест среди причин инвалидизации населения, поэтому реабилитация постинсультных больных является актуальной медицинской и социальной проблемой современного здравоохранения. У значительной части больных, перенесших инсульт (И), наряду с двигательными нарушениями развиваются различные нарушения высших психических функций (ВПФ), что может значительно затруднять психическую и социальную реадaptацию пациентов, снижать качество их жизни.

Вторым по значимости и распространенности постинсультным дефектом являются речевые нарушения. Постинсультные речевые нарушения можно разделить на две основные группы: афазию и дизартрию. По данным Регистра инсульта НИИ неврологии РАМН (1986), к концу острого периода инсульта афазия наблюдается у 35,9%, дизартрия – у 13,4% больных [1]. Кроме относительно изученных речевых нарушений, у постинсультных больных наблюдаются и другие нарушения высших функций: когнитивные нарушения (КН), включающие дефицит внимания, снижение памяти, замедленность мышления и снижение быстроты психических процессов, достигающие в ряде случаев до деменции; эмоционально-волевые нарушения (депрессия, апатичность, снижение двигательной и психической активности); развитие психопатологических синдромов, таких как «правополушарный синдром» (для которого характерна конструктивно-про-

странственная апраксогнозия, анозогнозия, нарушение схемы тела, односторонняя пространственная агнозия), «лобный синдром». Этим последствиям острых нарушений мозгового кровообращения уделяется относительно мало внимания, при том что КН во многом определяют исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациента. Нарушения памяти, по данным разных авторов, наблюдаются у 23–55% больных в первые 3 месяца после И. К концу первого года количество больных с нарушением памяти уменьшается до 11–31%. По данным А.Н. Бойко и соавт. [2], частота КН у больных, перенесших И, достигает 68%. По сведениям И.В. Дамулина [3], КН наблюдаются у 40–70% больных, перенесших И. Частота деменций у больных, перенесших И, может достигать 26%, причем с возрастом она имеет тенденцию к увеличению [4, 5]. У больных старше 60 лет риск возникновения деменции в первые 3 месяца после И в 9 раз выше, чем у лиц без И. У больных, перенесших И в возрасте 60–69 лет, деменция развивается в 15% случаев, в возрасте 70–79 лет – в 26% случаев, старше 80 лет – в 36% случаев. Частота умеренных когнитивных расстройств (УКР) еще большая. По данным разных исследователей, повторные И ассоциируются с более высоким риском развития КН.

КН разной степени выраженности наблюдаются у подавляющего большинства больных (87,4%), перенесших И [6, 7]. Снижение зрительной памяти и внимания преобладают у больных с глубокими очагами в правом

полушарии головного мозга, снижение слухоречевой памяти – у больных с очагами в левом полушарии. Многие исследователи подчеркивают центральную роль таламуса в развитии выраженных КН после И [8,9]. С поражением таламуса ассоциированы нарушения памяти, исполнительных функций, речи. Ведущим синдромом хронических сосудистых заболеваний головного мозга (синонимы: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга) являются КН. Наиболее тяжелая форма дисциркуляторной энцефалопатии – субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (САЭ) [10–12].

В 95–98% случаев САЭ возникает на фоне артериальной гипертонии (АГ), для которой характерны: 1) резкие колебания артериального давления (АД) с частыми гипертоническими кризами (нередко при «мягкой» фоновой АГ); 2) нарушение циркадного ритма АД: повышение или недостаточное снижение (реже резкое снижение) АД в ночное время, резкое повышение АД в ночное время перед пробуждением и/или в первые часы после пробуждения; 3) наследственная предрасположенность (АГ с тяжелыми кризами, инсульты, когнитивные нарушения у родственников). КН прогрессируют ступенчато или постепенно (расстройства внимания, памяти, зрительно-пространственного восприятия, бедность ощущений, реже – речевые расстройства), достигая на конечном этапе (в среднем в течение 5–10 лет) степени деменции.

Несмотря на прогрессирующий в целом процесс нарастания КН, возможны периоды стабилизации («плато») и даже улучшения.

Характерно прогрессирующее нарастание нарушений ходьбы (лобная диспраксия ходьбы): дестабилизация темпа и ритма движений, дезавтоматизация ходьбы, повышенная склонность к падениям, на конечном этапе – невозможность самостоятельного передвижения. Наблюдается прогрессирование тазовых нарушений: от периодического недержания мочи до полного отсутствия контроля за мочеиспусканием, а затем и дефекацией.

У значительной части больных, перенесших инсульт, наряду с двигательными нарушениями развиваются различные нарушения высших психических функций, что может значительно затруднять психическую и социальную реабилитацию пациентов, снижать качество их жизни

Одновременно у большинства больных развиваются очаговые неврологические синдромы: парезы конечностей (чаще легкие или умеренные, которые в большинстве случаев полностью регрессируют), пирамидные знаки, экстрапирамидные нарушения (чаще паркинсоноподобный акинетико-ригидный или амиостатический синдром), псевдобульбарный синдром (дизартрия, дисфагия, насильственный смех и плач).

Когнитивные, эмоциональные нарушения, расстройства походки и функций тазовых органов связаны с пре-

имущественным поражением перивентрикулярного вещества лобных долей, где проходят так называемые «когнитивные» пути (фронтоталамические, фронтотемпоральные и др.), пути от центров, управляющих автоматизмом ходьбы, и от центров, контролирующих тазовые функции. При обследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии, несмотря на поражение области белого вещества по данным КТ и МРТ, обнаружено снижение кровотока в области лобной коры [13, 14].

Снижение зрительной памяти и внимания преобладают у больных с глубокими очагами в правом полушарии головного мозга, снижение слухоречевой памяти – у больных с очагами в левом полушарии

На ранних стадиях САЭ снижение когнитивных функций характеризуется замедлением психических процессов, их инертностью, снижением оперативной памяти, ослаблением внимания. Больным становится трудно осмыслить большое количество информации, что приводит у лиц, занятых умственным трудом, к определенному снижению работоспособности. Особенно это касается тех профессий, где постоянно требуется усвоение нового материала: учителей, врачей, научных работников, общественных и политических деятелей, бизнесменов, работников искусств.

В клинической практике диагностируют 2 основные степени КН – умеренные когнитивные расстройства (УКР) и деменция (Д), хотя многие авторы выделяют еще и легкую степень КН, а в характеристиках Д различают легкую (мягкую), умеренную и выраженную Д. Особого рассмотрения требует синдром умеренных когнитивных расстройств (синоним: «синдром мягкого когнитивного снижения»).

Синдромом УКР называют нарушения памяти и других высших функций у пожилых, выходящие за рамки возрастной нормы (естественного старения), но не вызывающие социальной дезадаптации, на таком этапе развития их трудно отнести к какой-либо нозологической форме [16–18]. У больных с синдромом УКР могут наблюдаться:

- умеренное снижение способности к концентрации внимания;
- ухудшение симультанного восприятия (затруднения одномоментного восприятия нескольких стимулов);
- ухудшение памяти на текущие события, имена новых знакомых, географические названия;
- рассеянность, частый поиск забытых вещей.

Наряду с нарушением памяти и внимания, на этапе преддеменции могут встречаться легкие речевые нарушения, выражающиеся в забывании имен и фамилий знакомых, трудности при подборе нужного слова, из-за чего происходит оскудение лексики, наблюдаются легкие зрительно-пространственные нарушения (трудности ориентации в недостаточно знакомых местах). При этом у больных полностью сохраняется критика к своему состоянию, иногда они даже склонны преувеличивать имею-

щиеся у них когнитивные нарушения, что приводит к выраженной тревожности и депрессии.

Синдром УКР часто сопровождается утомляемостью, снижением настроения и тревожностью в связи с осознанием собственной неполноценности.

В МКБ-10 для диагностики синдрома УКР предлагают следующие критерии:

1. наличие снижения памяти, внимания и/или способности к обучению;
2. субъективные жалобы на повышенную утомляемость при умственной работе;
3. отсутствие связи когнитивных нарушений с помрачением сознания;
4. отсутствие деменции;
5. органическая природа когнитивных расстройств.

При обследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии, несмотря на поражение области белого вещества по данным КТ и МРТ, обнаружено снижение кровотока в области лобной коры

Синдром УКР занимает как бы промежуточное место между обусловленными старением изменениями когнитивных функций и деменцией, и его можно отнести к стадии преддеменции. В большинстве случаев когнитивные изменения при синдроме УКР прогрессируют.

По мере прогрессирования УКР могут трансформироваться в деменцию альцгеймеровского типа, сосудистую деменцию, смешанную (сосудисто-атрофическую) деменцию. Своевременная диагностика уже на уровне УКР позволяет в значительной степени приостановить или замедлить процесс прогрессирования. Нейропсихологический анализ больных с УКР в сочетании с воксель-ориентированной морфометрией (разновидность МРТ) показал следующее [19, 20]:

- для УКР вследствие дисциркуляторной энцефалопатии характерно нарушение нейродинамики психических процессов и в меньшей степени снижение памяти. Наряду с поражением белого вещества, отмечается уменьшение количества серого вещества лобных и теменных областей коры головного мозга;

- для УКР нейродегенеративного генеза характерно преобладание нарушений кратковременной памяти, атрофии гиппокампов и других отделов коры височных долей.

Исходом прогрессирования УКР является деменция.

Согласно руководству DSM-111-R (1987), деменция определяется как нарушение кратковременной и долговременной памяти, сочетающееся с расстройствами абстрактного мышления, способности к суждениям и других высших функций организма, а также с личностными изменениями. Все это достаточно серьезно мешает профессиональной деятельности, затрудняет обычную социальную активность и контакт с другими людьми. Деменция диагностируется только при сочетании интеллектуально-мнестических нарушений со снижением или распадом способности к профессиональной и социальной деятельности.

МКБ-10 выделяет несколько подтипов сосудистой деменции:

- остро развившаяся деменция;
- субкортикальная деменция (наиболее характерная для САЭ);
- смешанная субкортикально-кортикальная деменция;
- другие, необычные формы деменции.

Для быстрой оценки состояния когнитивных функций используют краткую шкалу оценки психического статуса и монреальскую шкалу оценки когнитивных функций [21].

Для многих форм хронических сосудистых заболеваний головного мозга (особенно для вертебрально-базиллярной недостаточности), наряду с КН, характерны вестибулярные и мозжечковые нарушения.

Для вертебрально-базиллярной недостаточности (ВБН) характерна полисимптомность, связанная с мозаичностью, полиморфностью поражения территории, кровоснабжаемой вертебрально-базиллярной системой (ВБС).

Наиболее часто встречающийся симптомокомплекс поражения ВБС (более чем у 80% больных с ВБН) включает:

- 1) вестибулярные нарушения;
- 2) расстройства статики и (реже) координации;
- 3) зрительные и глазодвигательные нарушения.

Предположительный диагноз ВБН можно поставить при наличии не менее чем двух из упомянутых выше симптомов [22].

Коррекция постинсультных нарушений высших психических функций сосудистого генеза включает [23]:

- 1) Этиопатогенетическое воздействие на основной патологический процесс: адекватная коррекция артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена, прием антиагрегантов больными, перенесшими ишемический инсульт (кроме кардиоэмболического), и антикоагулянтов больными с кардиоэмболическим инсультом, антиоксидантная терапия.
- 2) Медикаментозная коррекция сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов, углубляющих нарушение высших функций: коррекция сердечной и дыхательной недостаточности, лечение депрессии и астении, адекватное лечение эндокринных нарушений (сахарного диабета, гипотиреоза), витаминной недостаточности (дефицита В1 и В12).

Синдром УКР занимает как бы промежуточное место между обусловленными старением изменениями когнитивных функций и деменцией, и его можно отнести к стадии преддеменции. В большинстве случаев когнитивные изменения при синдроме УКР прогрессируют

В одном из недавних номеров журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» академик РАН М.А. Пирадов с соавт. [24] проанализировали нейропротекторный эффект наиболее распространенных и популярных среди врачей препаратов: пирацетам, 2-этил-6-

метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидола), холина альфосцерата (глиатилина), цитофлавина, кортексина, церебролизина, цитиколина (цераксона), актовегина. По мнению авторов, нейропротективные препараты должны применяться в значительно более высоких дозах, чем это принято в клинике, длительно (до полугода), на фоне базисной терапии основного сосудистого заболевания и под контролем психологических шкал.

Многие препараты, упомянутые в статье, созданы достаточно давно, но их применение остается актуальным до настоящего времени. К таким препаратам относится Фезам. Каковы преимущества приема фезама? Фезам – комбинированный препарат, содержащий ноотропное средство (пирацетам) и вазоактивное средство циннаризин. При достаточно низкой комплаентности больных к одновременному приему нескольких лекарственных средств комбинированный препарат имеет преимущество. Кроме того, каждое лекарственное вещество, содержащееся в таком препарате, значительно усиливает действие другого.

Пирацетам – ноотропный препарат, обладающий нейропротективным действием, он улучшает интегративную деятельность мозга: память и активное внимание. Кроме

того, доказан ряд дополнительных эффектов при приеме пирацетама: он улучшает микроциркуляцию, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Показана эффективность приема пирацетама в дозе 1200–4800 мг/сут у больных с психоорганическим синдромом [21].

Пирацетам переносится хорошо. Побочные явления возникают редко – иногда у дементных больных наблюдается повышенная возбудимость.

Циннаризин – вазоактивный препарат, блокатор кальциевых каналов с преимущественным сосудорасширяющим влиянием на головной мозг. Препарат улучшает состояние мозгового кровотока, обладает умеренной антигистаминной активностью и умеренным гипотензивным действием. Показано положительное влияние циннаризина на состояние когнитивных функций, отмечено уменьшение головокружений, шума в ушах, нарушений равновесия. Побочные явления при приеме циннаризина возникают редко – иногда возникает повышенная сонливость, в связи с чем лицам, практикующим вождение автомобиля, принимать его следует с осторожностью. Не рекомендуется принимать циннаризин больным, страдающим паркинсонизмом. Средняя доза циннаризина – 25–50 мг 3 раза в день.



ЛИТЕРАТУРА

- Рябова В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта (по материалам регистра). *Журнал невропатологии и психиатрии*, 1986, 4: 532–536.
- Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и соавт. Опыт амбулаторного применения препарата церебро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журнал невропат. и психиатр.*, 2007, 107(10): 34–40.
- Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза. *Трудный пациент*, 2006, 4(7): 53–58.
- Hershey L. Dementia associated with stroke. *Stroke*, 1989, 21(Suppl.9): 12–13.
- Tatemichi TK, Desmond D, Prochovnik I et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risk and clinical feature in hospital cohort. *Neurology*, 1992, 42: 1189–1193.
- Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Когнитивные нарушения. В кн.: Реабилитация неврологических больных А.С. Кадыков, Л.А. Черникова, Н.В. Шахпаронова. М.: МЕДпресс-информ, 2008: 483–501.
- Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Кадыков А.С. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2010, 4(3): 4–9.
- Stebbins GT et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*, 2008, 39: 785–793.
- Bowler JV, Gorelick PB. Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke*, 2009, 40(5): e315–e318.
- Caplan LR. Binswangers disease – revisited. *Neurology*, 1995, 45(4): 626–633.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга. *Consilium Medicum*, 2003, 5(12): 712–715.
- Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М., ГЭОТАР-Медиа. 2006. 224 с.
- Власенко А.Г., Коновалова Е.В., Кадыков А.С. Клинические синдромы и изменение мозговой гемодинамики и метаболизма при подкорковой локализации инсульта. *Журн. невропат. и психиатр.*, 1999, 1: 51–54.
- Коновалова Е.В., Кугоев А.И., Кадыков А.С. и др. Изменения мозгового кровотока по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных с глубинными сосудистыми очагами. *Неврологич. журн.*, 2000, 5(4): 13–19.
- Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 283 с.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 160 с.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Елкин М.Н. Прогрессирующий надъядерный паралич: клинические, нейропсихологические, электрофизиологические характеристики. *Неврол. журнал*, 1997, 6: 13–16.
- Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение – доклиническая стадия болезни Альцгеймера? *Consilium Medicum*, 2005, 7(2): 153–157.
- Дамулина А.И., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга. *Фарматека*, 2014, 10: 63–69.
- Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств. *Анналы клинич. и эксперимент. Неврологии*, 2015, 9(3): 42–48.
- Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей. Под ред. проф. А.С. Кадыкова, к.м.н. Л.С. Манвелова. М.: МЕДпресс - информ7, 2015. 224 с.
- Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе. *Consilium Medicum. Головокружение (приложение)*, 2001: 13–18.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Сосудистые когнитивные нарушения: диагностика и лечение. *Consilium Medicum*, 2015, 17(9): 55–58.
- Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(3) 10–19.
- Арабханова М.А., Пышкина Л.И., Кабанов А.А., Колесникова Т.И., Ясманова А.Н., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Фезам в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 2: 24–26.
- Щукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Фидлер М.С., Шихкеримов Р.К., Исмаилов А.М., Болотов А.В., Бельгушева М.Х. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*, 2016, 18(2): 85–94.

З.В. ДРЕЕВА, Ф.Т. АГЕЕВ, д.м.н., профессор

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

ИСТОРИЯ РОЖДЕНИЯ СТАТИНОВ

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Статины используются со второй половины XX века. Прошло достаточно времени, чтобы понять истинное значение роли статинов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Большой вклад в этом направлении вносит новая область в изучении статинов – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: статины, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, диастолическая функция левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Z.V. DREEVA, postgraduate, F.T. AGEEV, MD, Prof.

Myasnikov Scientific and Research Institute of Clinical Cardiology of the Russian Cardiology Scientific and Production Complex of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HISTORY OF STATINS DEVELOPMENT. NEW PROSPECTS

Statins have been used since the second half of the XXth century. It's been a while time to understand the importance of statins in the treatment of cardiovascular disorders. Statins therapy in HFPEF is a new area that contributes significantly to the treatment of heart disease.

Keywords: statins, inhibitors of HMG-CoA reductase diastolic function of the left ventricle, heart failure with preserved ejection fraction.

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ БИОСИНТЕЗА ЭНДОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРИНА

Сегодня каждому кардиологу во всем мире известен факт прямой связи уровня холестерина с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако не все знают, что интерес к использованию препаратов, снижающих уровень холестерина возник, задолго до появления доказательств этой связи. Началом использования препаратов, снижающих холестерин крови, можно считать 1962 г. [1]. В то время, не было найдено препаратов, достоверно снижающих уровень холестерина, а идея создания препарата, блокирующего синтез холестерина при пожизненном назначении, казалась недостижимой. Одни считали, что холестерин необходим для строительства клеточных мембран, для синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. А это значит, что изменение этих жизненно важных процессов может вызвать неблагоприятные побочные эффекты. Другие считали, что невозможно точно определять дозу препаратов, и, следовательно, данные препараты могут нарушить синтез мембран, стероидных гормонов и желчных кислот, если синтез липопротеинов будет подавлен [2–5].

В начале 50-х годов во Франции Jean Cotter и в Соединенных Штатах Америки Fredribergi Steinson впервые попытались создать липидснижающий препарат. Для этого они синтезировали α-аминомасляную кислоту, которая устойчиво замедляла скорость включения ацетата в холестерин. В дальнейшем, когда проводилось исследование данного препарата *in vivo*, ученые получили неожиданный результат – синтез холестерина не нарушался. А происходило это потому, что α-аминомасляная кислота ингибировала преобразование свободного ацетата в ацетил коэнзим А [6], но не влияла на следующие этапы синтеза холестерина. Однако общеизвестно, что активация

ацетата неособенно влияет на последующий биосинтез холестерина. При употреблении пищи человеком происходит выработка коэнзима А, и каким бы путем он не был синтезирован, может служить начальной точкой в синтезе холестерина без преобразования в свободный ацетат.

Таким образом, учитывая вышеописанный механизм, стало понятно, что нарушения синтеза холестерина не происходит. Это было подтверждено и в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [7–9].

Следующим веществом, на которое возлагались большие надежды, стал дельта-4-холестенон. Ученые из Америки выяснили, что данное вещество является сходным по структуре с холестерином и может подавлять синтез холестерина [5, 11]. Стали проводиться исследования с целью изучения дельта-4-холестенона в качестве вещества, снижающего уровень холестерина в крови. В итоге стало ясно, что данное вещество вызывало множество побочных эффектов, т. к. накапливалось большое количество холестенола, и использование его в клинической практике не представлялось возможным [10, 11].

Несмотря на то что все эти данные указывали на тщетные попытки ученых найти вещество, безвредно блокирующее синтез холестерина, они не теряли надежды, напротив, были теперь полностью убеждены, что возможно ингибировать образование холестерина.

СЛОЖНОСТИ НА ПУТИ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ХОЛЕСТЕРИН

Далее в середине 50-х годов производились масштабные работы, направленные на поиск новых химических соединений, которые могли бы менять уровень холестерина в плазме крови. Такое вещество было найдено под торговым названием трипаранол. На доклинических исследованиях на крысах и собаках его называли MER/29. Он показал, что способен снижать уровень

холестерина на 20–25% путем блокирования синтеза холестерина. При более подробном изучении механизма действия трипаранола было выявлено, что он снижает уровень холестерина путем ингибирования превращения дисмостерола в холестерин, а это значит, что данное вещество действовало на последней стадии синтеза холестерина [12, 13]. Этот факт заставил ученых скептически относиться к трипаранолу в плане его клинического использования. Они показали, что дисмерол аккумулировался в организме и его концентрация составляла до 30% от уровня всех липидов. В конечном счете стало ясно, что уровень липидов крови, который составлял холестерин и дисмерол, оставался высоким, хотя уровень общего холестерина крови снижался. Также, учитывая высокую структурную схожесть с холестерином, дисмостерол активно участвовал в усугублении атеросклеротического процесса, встраиваясь в интиму артерий и способствуя росту атеросклеротической бляшки. Как выяснилось, отрицательных эффектов трипаранола стало больше, чем положительных. Побочные эффекты препарата оказались довольно серьезными, он приводил к развитию катаракты, вплоть до слепоты, и выпадению волос у крыс и собак.

Ради исторического факта следует отметить, что в начале 60-х гг. разразился большой скандал вокруг трипаранола вплоть до судебных исков. Стало известно об его отрицательном влиянии на зрение за несколько месяцев до одобрения лекарства в FDA. Также известно, что до этого момента препарат пользовался большим спросом в сфере продаж, но после такого провала многие фармацевтические компании были вынуждены просто прекратить поиск новых лекарств, блокирующих синтез холестерина. Предполагалось, что нежелательные эффекты были связаны со снижением концентрации холестерина в плазме крови, а значит, при подавлении синтеза холестерина любым другим способом следует ожидать такого же эффекта. Однако это были всего лишь предположения, точный механизм, вызывающий столь серьезные побочные эффекты у животных, не был установлен, а значит, и существовало мнение, что только трипаранол может обладать такими нежелательными эффектами, а применение какого-то другого препарата, блокирующего синтез холестерина, может оказаться вполне безопасным. Большим препятствием в поиске и дальнейшем применении холестеринснижающих препаратов стала FDA, требования которой стали гораздо жестче, а получить разрешение на применение препарата данной группы стало практически невозможным.

Следующие двадцать лет стали «пропастью» в поиске препаратов, блокирующих синтез холестерина на более ранних стадиях. Не зарегистрировано ни одного препарата, который был бы одобрен.

ФАКТИЧЕСКОЕ РОЖДЕНИЕ СТАТИНОВ

Если окунуться в историю в начало XX века, можно вспомнить выдающееся «случайное» открытие Флеминга. В одной из чашек Петри на агаре с бактериями выросла

колония плесневых грибов. Далее Флеминг обнаружил, что колонии бактерий вокруг плесневых грибов стали прозрачными из-за разрушения клеток. Логично было предположить, что грибы выделили что-то, что может убивать бактерии, а, соответственно, это что-то и можно использовать как оружие в борьбе с бактериями. Флемингу удалось выделить активное вещество, разрушающее бактериальные клетки, – пенициллин. Вернемся в эпоху рождения статинов. В 70-х гг. вдохновленные примером Флеминга, множество фармацевтических компаний с азартом занимались изучением производства антибиотиков, глубоко изучались новые соединения, синтезируемые грибами и другими микроорганизмами, влияющие на силу их антибактериального действия. Практически вся сфера фармацевтики была в поиске новых антибактериальных средств.

В 1971 г. японский ученый Akira Endo, также изучавший продукты жизнедеятельности грибов, растущих на питательных средах, сделал предположение, что эти грибы, возможно, также синтезируют вещества, естественным путем блокирующие синтез холестерина. В то время не было прямых доказательств в поддержку этого утверждения, но Endo говорил, что он надеется, что некоторые микроорганизмы производят такие соединения, как оружие в борьбе с другими микробами, которым для роста необходимы липиды или другие изопреноиды. Endo заинтересовался метаболизмом холестерина еще в 1965 г., но получить стипендию на исследовательскую работу тогда не удалось. В 1971 г. он начал исследовательскую работу, где изучал способность секрета грибов подавлять синтез меченного ацетатом холестерина в клеточной культуре. Исследовательская работа длилась 2 года, было проведено около 6 000 тестов. Поначалу результаты казались неопределенными, однако позже было обнаружено, что среда культуры *Penicillium citrinum* содержала поразительно мощный ингибитор синтеза холестерина, который был выделен и назван ML 236B, позже – компактином. Именно этот препарат стал родоначальником статинов. Endo и его помощники показали, что соединение блокирует включение ацетата, но мевалонат в холестерин не превращался. Было выяснено, что молекула ML236B включает домен гомолога к гидроксиметилглутарату и, предположительно, с его помощью связывается с редуктазой. Так был выведен специфичный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Но оставалась неясной его эффективность и переносимость *in vivo*. Свой первый тест Endo провел на крысах, используя небольшие дозы препарата, скорее всего потому, что количество его было ограничено. Эффект от данной дозировки ученые заметили, однако когда были даны повторные дозы в течение уже более длительного времени, к удивлению Endo и его коллег закономерности влияния на уровень холестерина крови выявлено не было. Не желая мириться с потраченным зря временем и силами, ученые решили не сдаваться, теперь они продолжили исследование на собаках и получили противоположные результаты. Было выявлено закономерное значительное снижение уровня холестерина и плазмы крови. Также было показано, что лекар-

ство работает и на других животных. При анализе работы становится понятна причина отсутствия эффекта у крыс. На самом деле препарат подавляет синтез холестерина у крыс также эффективно, как и у других видов, хотя и происходит компенсаторное повышение энзимов редуктазы. Уровень ХС ЛНП у крыс очень низок, большинство холестерина плазмы находится в составе ЛВП. Поэтому, не смотря на значительное снижение ХС ЛНП под действием лекарства, общий уровень холестерина (который и учитывался в ранних работах) существенно не менялся. Появление в 70-х годах нового ингибитора синтеза холестерина не вызвало особого интереса в фармацевтической сфере. Можно предполагать, что данный факт был спровоцирован потерпевшим полное фиаско трипаранолом.

В 1971 г. японский ученый Akira Endo, изучавший продукты жизнедеятельности грибов, растущих на питательных средах, сделал предположение, что эти грибы, возможно, также синтезируют вещества, естественным путем блокирующие синтез холестерина

В 1977 г. Endo выступил с докладом в Филадельфии на симпозиуме, посвященном лекарствам, влияющим на обмен липидов (Drugs Affecting Lipid Metabolism), куда приехали представители ото всех ведущих фармацевтических компаний. К удивлению, его выступление не вызвало интерес. Однако на этом все не закончилось. Менее чем через месяц от первой публикации Michael S. Brown и Joseph L. Goldstein из University of Texas South western Medical School написали Endo письмо с просьбой предоставить образец препарата. В это время велись работы по изучению биосинтеза холестерина, в которых планировалось использовать данный препарат. Endo охотно выслал образец, и они пригласили его посетить Даллас после собрания в Филадельфии. Они сравнили результаты своих исследований, независимо проведенных в Японии и Далласе, выявили схожие результаты и совместно опубликовали их в статье в журнале Biological Chemistry (Journal of Biological Chemistry). В этой статье впервые рассказывалось о сильном возрастании количества энзимов редуктазы, включенных в клетки при терапии статинами. Так как статины являются конкурентными блокаторами, их действие внутри интактных клеток при достаточной концентрации тем выраженнее, чем меньше разведена цитоплазма. Это было установлено при изучении фибробластов человека и позднее – клеток печени. Через несколько лет исследователи показали, что такая избыточная продукция клеткой белка редуктазы происходит из-за попытки клеткой обойти блокирующее действие статинов, при этом происходит сильнейшее увеличение эндоплазматического ретикулаума. В результате клетки выглядели атипично, но это не были опухолевые клетки. Вследствие этого патологоанатомы сделали неверное заключение о канцерогенном действии высоких доз компактина.

РАННИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ КОМПАКТИНА

В 1980 г. Yamamoto, Sudo и Endo установили, что если пациенту с высоким уровнем холестерина плазмы крови давать каждый день 50 мг компактина в течение месяца, то уровень холестерина снизится в среднем на 27%, а в отдельных случаях и до 35% [14]. Позднее в New England Journal of Medicine by Mabuchi et al опубликовали результаты еще одного интересного исследования в пользу препаратов, снижающих уровень холестерина [15]. Изучали небольшую группу пациентов с наследственной гиперхолестеринемией. Было показано снижение уровня общего холестерина с 390 до 303. У исследователей больше не оставалось сомнений в огромной ценности и перспективности данных препаратов.

НЕКОТОРЫЕ ФАКТЫ ИСТОРИИ ОТКРЫТИЯ СТАТИНОВ

Группа британских исследователей из лаборатории Beecham в процессе поиска новых антибиотиков практически одновременно с Endo выявили соединение соответствующий ML-236B. Выявили они его из другой плесени. Это соединение было названо компактином. Но к их большой ошибке, как выяснилось позже, работу с препаратом они прекратили, так как он не вызвал у них особого интереса, ведь занимались они исключительно поиском антибиотиков, а данный препарат с этой точки зрения оказался неэффективным. Только после того, как Endo опубликовал о своем открытии ингибиторов ГМГ-KOA-редуктазы, они поняли, какое упущение допустили. В их собственном докладе не упоминалось о близком сходстве между лактоновым кольцом в компактине и в 3-гидроксиметилглутарате. Только в 1980 г., после того как Endo уже опубликовал ряд статей о способности компактина блокировать синтез холестерина, в лаборатории Beecham начали подробно изучать препарат in vitro и in vivo на крысах. После чего они с уверенностью подтвердили, что открыт мощный ингибитор. Они также наблюдали отсутствие динамики уровня холестерина у крыс вопреки значимому на 70% ингибированию скорости синтеза холестерина in vivo. Они заблуждались так же, как Endo и его коллеги, и сделали вывод, что раз препарат не работает на крысах, значит и на человеке, а уровень общего холестерина и его фракций у крыс они так и не учли. Результаты, полученные Endo, объяснялись ни способностью подавлять синтез холестерина, а некими независимыми, не связанными с этим свойствами препарата. Все попытки снизить уровень холестерина путем ингибирования его синтеза были признаны безуспешными и работы в лаборатории Beecham прекращены.

НОВЫЙ ИНГИБИТОР СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА, ОТКРЫТЫЙ MERCK

С этого времени практически каждая фармацевтическая компания вскоре начала проводить скрининг культур микроорганизмов как на антибиотики, так и на

ингибиторы синтеза холестерина. В компании Merck в 1978 г. начался поиск собственного статина, и уже через 2 недели был выделен свой ингибитор холестерина. Вещество позже было названо ловастатином и по биологическим свойствам было очень схоже с компактином и отличалось от него только по одной метильной группе. Ранние клинические исследования, начатые в 80-х гг., вдохновляли ученых с энтузиазмом продолжать изучение блокаторов холестерина, но позже случилось нечто странное...

ТЯЖЕЛОЕ ВРЕМЯ ДЛЯ СТАТИНОВ

1980 г. выдался очень тяжелым в судьбе статинов. На ежегодной конференции в Америке, посвященной достигнутым результатам рабочих групп, где планировалось шумно обсуждать достижения в области блокаторов синтеза холестерина, случилось то, чего никто не мог ожидать. Поступил звонок из Японии, где проходили исследовательские работы по изучению влияния компактина на собаках. Было сообщено, что все работы внезапно прекращены, но давать комментарии коллеги из Японии отказались. Тем не менее, по слухам, стало ясно, что при назначении больших доз компактина на длительный срок у собак обнаружили лимфому кишечника. Данная новость всех повергла в большие сомнения в отношении статинов. Однако оставалось очень много вопросов, на которые никто не хотел отвечать. Merck уже проводили исследование свойств ловастатида на собаках и пока не сталкивались с развитием рака кишечника. Alberts и многие другие исследователи Merck планировали, по крайней мере, продолжить изучение побочного действия ловастатида на животных. В поисках ответов на создавшиеся многочисленные вопросы Vagelos вместе с партнером Merck отправились в Японию, но ничего существенного для себя не выяснили. Та небольшая группа больных, которые получали ловастатин в небольших дозировках, были тщательно осмотрены для исключения любых признаков рака. Однако, как и предполагалось, ничего подобного не было замечено.

В возможности дальнейшего изучения препаратов, снижающих холестерин, Vagelos заручился поддержкой исследователей, которые работали с пациентами с наследственной формой гиперхолестеринемии с гетерозиготной формой, на тот момент была хорошо известна роль гиперхолестеринемии в развитии ИБС, а также клиницистов, видевших положительные результаты терапии ловастатином на ранних этапах исследований. Вскоре, приложив усилия, они получили согласие FDA на проведение дополнительных исследований у пациентов высокого риска.

ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТЬ О КОМПАКТИНЕ. ЗНАЧИМОСТЬ СТАТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Годы сравнительных контролируемых исследований показали, что в группах, в которых десятки тысяч больных

получали плацебо или статины, не установили разницы в группах по частоте выявления рака. Результаты японцев, по всей видимости, обусловлены были высочайшей дозой, которую давали собакам. Она в 200 раз превышала эффективную дозу.

Значимость статинов трудно переоценить в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и лечении атеросклероза. Невозможно представить лечение ишемической болезни сердца без препаратов, снижающих холестерин. Ранее ни один препарат не снижал уровень липидов плазмы. Так, в исследовании NIH Coronary Primary Prevention Trial от 1984 г. при применении холестерина уровень общего холестерина снизился лишь на 10%, а ХС ЛНП на 20%. Это было вполне достаточно, чтобы уменьшить количество коронарных осложнений, но только на 20%. Результат едва достиг статистической достоверности. В дальнейшем в исследовании 4S, проходившем в Скандинавии, уровень холестерина был снижен до 25%, ХС ЛНП до 35%, а снижение смертности от ИБС на 42%. Это самый настоящий прорыв! Исследование проходило с использованием симвастатида – второго статина, который был открыт при изучении ловастатида, и продемонстрировало значительное снижение смертности от всех причин.

Настало новое время в лечении гиперхолестеринемии и ИБС. Недавний метаанализ 14-ти исследований статинов, включающий 90 056 больных, леченных ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином либо аторвастатином, продемонстрировал, что наилучшим предиктором снижения коронарных событий является снижение уровня ХС ЛНП. Причем его снижение на каждый 1 ммоль/л уменьшает риск важнейших сосудистых событий на 20%.

Мнение, что снижение холестерина может оказать отрицательное действие на организм, было полностью опровергнуто. Но несмотря на это, многие клиницисты продолжали скептически относиться к статинам и были достаточно сдержаны в отношении активного лечения гиперхолестеринемии.

Крупномасштабные исследования симвастатида, проводившиеся в 90-х гг., показали, что препарат эффективен в отношении мужчин и женщин, молодых и пожилых, у пациентов с сахарным диабетом и без.

С тех пор, как в 1987 г. в продажу вышел первый статин – ловастатин – прошло немало времени. С тех пор и до нашего времени целевые значения уровня общего ХС и ХС ЛНП постоянно снижались на основании все новых исследовательских работ. Одновременно проводились поиски и исследования все более эффективных статинов. После природного ловастатида были получены полусинтетические правастатин и симвастатин (первое поколение статинов). Затем были получены полностью синтетические статины флувастатин (второе поколение), аторвастатин и церивастатин (третье поколение). Последним из клинически изученных и активно применяемых стал розувастатин (четвертое поколение). В настоящее время ведутся исследования новых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – гленвастатина, питавастатида и др. Какое

место они займут среди других статинов, покажут исследования, которые ведутся в настоящее время. Сегодня деление статинов по поколениям не имеет смысла, так как различий в эффективности по этому параметру не выявлено. Исследований по прямому сравнению статинов практически не проводилось или они не отвечают требованиям доказательной медицины (т. е. учитывают не твердые клинические, а суррогатные конечные точки), либо в них сравниваются неэквивалентные дозы разных статинов (как, например, PROVE IT). Поэтому, выбирая статин, нужно опираться на доказательную базу.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТАТИНОВ

Казалось бы, масштабы использования статинов были уже окончательно определены определенными нозологиями, где статины приносят ощутимую пользу. Сегодня с энтузиазмом обсуждается целесообразность назначения статинов пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Результаты ранее выполненных крупных исследований не позволяли ответить на этот вопрос [16]. Было отмечено, что инфаркт миокарда у таких больных развивался не часто. Так как преимущество статинов проявлялось в основном в профилактике развития инфаркта миокарда, высказывались сомнения по поводу эффективности применения статинов у пациентов с ИБС при наличии ХСН. В то же время результаты многих нерандомизированных исследований позволяли предполагать, что применение статинов сопровождается улучшением прогноза больных с ХСН, и указывали на положительное влияние статинов на функцию ЛЖ и клиническое состояние больных с ХСН ишемической и неишемической природы.

Наличие системного воспаления как «пускового» механизма развития СНСФВ обосновывает использование статинов у этих больных. Статины улучшают окислительный баланс в эндотелиальных клетках и тем самым восстанавливают биодоступность оксида азота, причем делают это независимо от своего влияния на липопротеины низкой плотности (Ramasubbu K, 2008; Antoniades 2011). В экспериментальной модели с артериальной гипертонией было показано, что повышение биодоступности оксида азота в кардиомиоцитах и фибробластах, связанное с приемом статинов, сопровождается реверсией гипертрофии и фиброза миокарда и улучшением диастолической функции левого желудочка (Ramasubbu 2008). По данным эндомиокардиальной биопсии у больных с СНСФВ на фоне приема статинов отмечалось уменьшение содержания в миокарде нитротирозина (маркера активности окислительных процессов) и повышение активности протеинкиназы G, а также уменьшение размера кардиомиоцитов и их остаточного напряжения (Paulus W, Tschope C 2013).

В ряде небольших исследований, а также в одном регистре использование статинов улучшало прогноз больных с СНСФВ (Fukuta 2005; Nochioka 2015; Alehagen 2015). В НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова недавно

завершили ретроспективное когортное исследование среди 223 больных с гипертоническим сердцем, в котором прием статинов ассоциировался с трехкратным снижением риска прогрессии степени диастолической дисфункции и двукратным снижением риска развития СНСФВ (Овчинников А., 2016). При этом отсутствие приема статинов явилось независимым предиктором развития СНСФВ и прогрессии степени диастолической дисфункции.

В свете современных взглядов на патогенез ХСН применение статинов в составе комплексной терапии представляет большой интерес. В отечественных рекомендациях по лечению ХСН статины отнесены к разряду дополнительных лекарственных средств с С-уровнем доказанности. Это означает, что эффективность и безопасность этих препаратов в связи с недостаточным количеством крупных рандомизированных исследований требует уточнения.

Предпосылкой к использованию статинов у больных с сердечной недостаточностью могло стать выявление у ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы целого ряда позитивных эффектов, не зависящих от основного гиполипидемического действия. Среди плейотропных эффектов, важных с точки зрения воздействия на патогенетические механизмы ХСН, можно выделить противовоспалительный, антипролиферативный, антиоксидантный, а также улучшение функции эндотелия [10]. Кроме того, полезными при ХСН могут оказаться выявленные у статинов свойства подавлять активность симпатической нервной системы, ангиотензиновых рецепторов, положительно влиять на гибернирующий миокард. Многоцентровые плацебо-контролируемые исследования доказали, что статины достоверно снижают риск общей и коронарной смерти.

В компании Merck в 1978 г. начался поиск собственного статина, и уже через 2 недели был выделен свой ингибитор холестерина. Вещество позже было названо ловастатином и по биологическим свойствам было очень схоже с компактином и отличалось от него только по одной метильной группе

Реализация идеи применения статинов при ХСН связана с рядом проблем, которые подробно обсуждаются как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Суть их сводится к вероятности ухудшения течения ХСН на фоне лечения гиполипидемическими средствами в связи со снижением уровня холестерина. Однако на сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о перспективности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при ХСН, особенно актуальное направление – изучение возможных эффектов статинов при лечении больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса, учитывая высокую частоту выявления диастолической дисфункции и отсутствие специфической терапии

Сегодня важной проблемой является лечение диастолической ХСН, так как ни один класс препаратов,

эффективных при СН, не доказал свою состоятельность при ДСН. В последних рекомендациях ОССН тактика медикаментозной коррекции диастолической сердечной недостаточности носит, скорее, предположительный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты клинических исследований ингибиторов холестерина, казавшиеся недостоверными, были тем не менее впечатляющими, когда проводилась общая оценка результатов.

Липидная теория предполагала, что повышенный уровень холестерина лежит в основе развития атеросклероза. Не было утверждения, что это единственно верная причина, но очень весомая. Считалось, что снижение уровня холестерина плазмы крови должно приводить к уменьшению прогрессирования атеросклероза и к уменьшению его клинических проявлений.

Категории пациентов, у которых статины способны улучшить прогноз, включают в себя широкий спектр нозологий: ИБС (первичная и вторичная профилактика инфаркта миокарда), сахарный диабет, атеросклероз периферических артерий, пациенты, перенесшие нарушение мозгового кровообращения, имеющие высокий риск фатальных неблагоприятных кардиальных событий по шкале SCORE, – более 5%, риск ИБС по Фрамингемской шкале более 20%.

Данные, полученные при изучении статинов, говорят о неоспоримой пользе их применения. Никто больше не сомневается в необходимости снижения уровня холестерина крови. Теперь, когда подведены итоги большинства рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, мы можем с уверенностью утверждать о целесообразности раннего начала терапии статинами на длительный срок. Возможно, раннее и эффективное воздействие на гиперхолестеринемию и другие факторы риска снизят потребность в инвазивных вмешательствах. Также появился новый интерес в дальнейшем изучении гиполипидемических препаратов, изучении плейотропных эффектов статинов.



Ключевые моменты истории изучения статинов

- 1913: модель насыщения холестерином кролика.
- 1939: семейная гиперхолестеринемия, связь ксантом и стенокардии с гиперхолестеринемией.
- 1949: липопротеиды человеческой плазмы и их корреляция с риском ишемической болезни сердца (ИБС).
- 1955: Keys' SevenCountryStudy: на основе международного эпидемиологического обзора частота ИБС напрямую связана с гиперхолестеринемией и количеством потребляемых с пищей жиров.
- 1961: Фрамингемское исследование: в типичном американском обществе риск ИБС максимальный в группах с наибольшими показателями холестерина плазмы крови.
- 1961: Американская Ассоциация Сердца (AmericanHeartAssociation) впервые вводит понятие «благоразумная» низкожировая диета.
- 1952–1954: Kinsell и Ahrens, уровень холестерина крови здоровых людей повышается при приеме насыщенных жиров с пищей.
- 1964: Nobel Prizeto Konrad Bloch, изучение пути биосинтеза холестерина, что через 10 лет привело к созданию статинов.
- 1966–1969: уменьшение уровня холестерина крови путем сокращения потребляемых насыщенных жиров приводит к снижению риска ИБС. Однако данные неубедительны.
- 1971: ЛНП и регуляция метаболизма холестерина и липопротеидов.
- 1976: открытие первого эффективного препарата статина (статины не проходили регистрацию до 1987 г).
- 1980: открытие мевалолина (ловастатина), который затем стал первым зарегистрированным статином
- 1984: Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial, которое началось в 1971 г., показало значительное снижение первичных событий ИБС у мужчин с гиперхолестеринемией, леченных холестирамином.
- 1984: NIH Consensus Conference по снижению уровня холестерина крови с целью профилактики заболеваний сердца; NIH впервые заявило о снижении уровня холестерина крови как приоритетном направлении национального здравоохранения.
- 1984: NIH создало национальную программу обучения врачей и пациентов диагностике и способам борьбы с дислипидемией (the National Cholesterol Education Program).
- 1985: Brownand Goldstein получили нобелевскую премию за работу над регуляцией метаболизма холестерина и ЛНП.
- 1994: Эра статинов: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), первое действительно широкомасштабное рандомизированное двойное слепое исследование, показавшее, что агрессивная терапия статинами (симвастатином) снижает смертность не только от ИБС, но и от всех других причин.
- 1995: Серия исследований, продемонстрировавших пользу и безопасность лечения статинами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steinberg D. Chemotherapeutic approaches to the problem of hyperlipidemia. *Adv Pharmacol*, 1962, 1: 59-159.
2. Cottet J, Redel J, Krumm-Heller C, and Tricaud ME. Hypocholesterolemic property of sodium phenylethylacetate (22 TH) in the rat. *Bull Acad Natl Med*, 1953, 137: 441-442.
3. Cottet J, Mathivat A, and Redel J. Therapeutic study of a synthetic hypocholesterolemic agent: phenyl-ethyl-acetic acid. *Presse Med*, 1954, 62: 939-941.
4. Fredrickson DS and Steinberg D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis and the problem of hypercholesterolemia. *Ann N Y Acad Sci*, 1956, 64: 579-589.
5. Steinberg D, Fredrickson DS and Avigan J. Effects of 4-cholestenone in animals and in man. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1958, 97: 784-790.
6. Steinberg D and Fredrickson DS. Inhibition of lipid synthesis by alpha-phenyl-N-butyrate and related compounds. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1955, 90: 232-236.
7. Fredrickson DS and Steinberg D. Failure of alpha-phenylbutyrate and beta-phenylvalerate in treatment of hypercholesterolemia. *Circulation*, 1957, 15: 391-396.
8. Oliver MF and Boyd GS. Effect of phenylethyl-acetic acid and its amide (hyposterol) on the circulating lipids and lipoproteins in man. *Lancet*, 1957, 273: 829-830.
9. Grande F, Anderson JT and Keys A. Phenyl butyramide and the serum cholesterol concentration in man. *Metabolism*, 1957, 6: 154-160.
10. Fredrickson DS, Peterson RE and Steinberg D. Inhibition of adrenocortical steroid secretion by delta 4-cholestenone. *Science*, 1958, 127: 704-705.
11. Tomkins GM, Nichols CW, Chapman DD et al. Use of delta 4-cholestenone to reduce the level of serum cholesterol in man. *Science*, 1957, 125: 936-937.
12. Blohm TR and MacKenzie RD. Specific inhibition of cholesterol biosynthesis by a synthetic compound (MER-29). *Arch Biochem Biophys*, 1959, 85: 245-249.
13. Avigan J, Steinberg D, Thompson MJ and Mosettig E. Mechanism of action of MER-29, an inhibitor of cholesterol biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1960, 2: 63-65.
14. Yamamoto A, Sudo H, and Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1980, 35: 259-266.
15. Mabuchi H, Haba T, Tatami R et al. Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10-levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1981, 305: 478-482.
16. Сергиенко И.В. История появления статинов. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2011, 1. <http://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-statinov>.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

К ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

В статье представлен обзор современных методов лечения псориаза. Приведены результаты исследования, направленного на оптимизацию терапии тяжелых форм псориаза. Представлен разработанный алгоритм назначения процедур плазмафереза в зависимости от формы и клинических проявлений заболевания, а также разработанные практические рекомендации по комбинированному назначению плазмафереза и инъекций метотрексата при тяжелом псориазе.

Ключевые слова: псориаз, плазмаферез, метотрексат.

O.O. MELNICHENKO, Center of Theoretic Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow Scientific and Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department
MODERN APPROACHES TO THERAPY OF GRAVE PSORIASIS FORMS

The article provides an overview of modern methods of psoriasis therapy. Presents the results of a study aimed at optimizing therapy for severe forms of psoriasis. Presents the developed algorithm for assigning plasmapheresis procedures depending on the form and clinical manifestations of the disease, as well as the developed practical recommendations of combined appointment of plasmapheresis and injections of methotrexate for severe psoriasis.

Keywords: psoriasis, plasmapheresis, methotrexate.

Псориаз – это распространенный хронический воспалительный дерматоз, поражающий от 0,91% (население США) до 8,5% (жители Норвегии) популяции земного шара [1]. Известно, что пациенты с псориазом средней и тяжелой степени страдают от повышенного риска смертности, в значительной мере связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вне зависимости от традиционных факторов риска [2].

За многовековую историю исследования данного дерматоза разработаны и многосторонне изучены различные теории происхождения заболевания: инфекционная, вирусная, аллергическая, иммунная, обменная, эндокринная (гормональная), генетическая (наследственная), нейрогенная, интоксикационная, антиокислительная и др. В разные периоды развития дерматологии как науки приоритет признавался за той или иной гипотезой.

В настоящее время большинство ученых ведущую роль в развитии псориаза отводят наследственности, а в качестве разрешающих факторов рассматривают средовые, эндогенные, инфекционные, лекарственные и другие, наслаивающиеся на генетическую предрасположенность [3, 4]. Механизмы, ответственные за формирование патологического процесса при псориазе, на сегодняшний день изучены недостаточно. Первенство в патогенезе заболевания принадлежит иммунной теории [5, 6]. Концепция была подтверждена успехом антицитокиновой терапии и получила последующее развитие. Несмотря на то что иммунологические процессы, происходящие в коже при участии skin-associated lymphoid tissue, уже не первое десятилетие являются предметом углубленного изучения, дерматологи говорят об отсутствии полноценного понимания дермато-иммунологических событий. В то же время иммунологи отмечают, что псориаз является доступным для исследования и достаточно изученным заболеванием, опосредованным активным участием Т-клеточного звена и дендритных клеток [7].

Наиболее часто встречающейся формой является вульгарный бляшечный псориаз, охватывающий до 85–90% больных [8]. Встречаются следующие разновидности вульгарного псориаза: каплевидный, себорейный, ладонно-подошвенный, псориаз складок. К тяжелым формам заболевания относятся пустулезный псориаз с его клиническими вариантами (ладонно-подошвенный – тип Барбера; генерализованный – тип Цумбуша), эритродермический, артропатический псориаз [9].

Говоря о методах лечения заболевания, необходимо отметить, что терапия должна быть направлена не только на устранение настоящего обострения псориатического процесса на коже, но и на пролонгацию ремиссии в будущем, а также предупреждение развития коморбидных состояний. Подход к терапии псориаза определяется степенью тяжести дерматоза.

На сегодняшний день разработано несколько шкал, оценивающих степень и тяжесть псориатического процесса на коже, поражение ногтевых пластин, суставов, влияние болезни на качество жизни и т. д.: индекс PASI, BSA, NAPS, PGA, DLQI и др. Согласно классификации Национального фонда псориаза США, степень тяжести псориаза оценивается с определением BSA (Body surface area) – общей площади поражения тела [10]. 1% площади поверхности тела соответствует площади ладони пациента: при значении BSA < 3 диагностируется легкая степень тяжести псориаза, при 3 < BSA < 10 – средняя степень, при BSA > 10 – тяжелый псориаз. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза – отражает площадь поражения с учетом интенсивности таких признаков, как эритема, шелушение и инфильтрация, полученный показатель составляет от 0 до 72 баллов. Индекс DLQI – Dermatology Life Quality Index – Дерматологический индекс качества жизни – позволяет оценить степень влияния заболевания на качество жизни больного; вычисляется с помощью опросника,

содержащего 10 вопросов, значение индекса варьирует от 0 до 30 баллов [11].

В 2011 г. мировым дерматологическим сообществом были разработаны комплексные критерии оценки тяжести псориаза и, исходя из их значений, рекомендации по выбору терапии [12]. Так, при полученных значениях BSA ≤ 10 , PASI ≤ 10 и DLQI ≤ 10 степень псориаза оценивается как «легкая» и назначаются лишь топические лекарственные средства. При BSA ≤ 10 и PASI ≤ 10 , но DLQI > 10 (т. е. в ситуациях, когда заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни больного) при неэффективности наружного лечения назначается системная терапия. Кроме того, необходимость в назначении системных препаратов при легкой степени псориаза возникает при поражении видимых участков тела, большей части кожи головы, гениталий, ладоней и/или подошв, поражении ногтевых пластин как минимум двух пальцев, при сопровождении заболевания биопсирующим зудом, а также при наличии отдельных, устойчивых к топическим препаратам бляшек. При показателях BSA > 10 или PASI > 10 и DLQI > 10 псориаз считается умеренным/тяжелым, необходимо назначение системной терапии. Однако если BSA > 10 или PASI > 10 , но DLQI ≤ 10 , указывая на слабое влияние заболевания на качество жизни, псориаз может быть определен как заболевание легкой степени тяжести.

В настоящее время большинство ученых ведущую роль в развитии псориаза отводят наследственности, а в качестве разрешающих факторов рассматривают средовые, эндогенные, инфекционные, лекарственные и другие, наслаивающиеся на генетическую предрасположенность

При выборе топической терапии следует учитывать стадию заболевания. В прогрессирующей стадии необходимо исключить применение раздражающих препаратов и высоких концентраций действующих веществ, отдавая предпочтение кератопластическим и противовоспалительным средствам: ланолиновый крем, 5–10%-ный нафталановый линимент или паста, 0,5–2%-ная салициловая кислота, 3–5%-ная паста АСД, фенол 1%-ный, кортикостероидные мази, кремы, лосьоны, комбинированный препарат кальципотриол и бетаметазон, цинк пиритион активированный [13]. В стационарную и регрессирующую стадии псориаза назначают кератолитические мази или жирные пасты, содержащие 3–5% салициловой кислоты, 10–30% нафталана, 5–10% ихтиола, березового дегтя, серы, мочевины; кальципотриол, топические кортикостероиды. При интенсивном зуде, а также с целью смягчения кожи назначают лечебные ванны с последующим применением питательных, увлажняющих, смягчающих средств.

Выбор системной терапии определяется формой заболевания, распространенностью и тяжестью процесса, опытом лечащего врача, анамнезом пациента (успех или

неудача назначенного ранее лечения), а также наличием сопутствующих заболеваний.

В России традиционно применяются дезинтоксикационная терапия (гемодез, полиоксидоний, реамберин, раствор натрия хлорида 0,9% и др.), гипосенсибилизирующие средства (растворы натрия тиосульфата 30%, кальция глюконата 10%, магния сульфата 25%), при наличии выраженного зуда назначаются антигистаминные лекарственные препараты (клемастин, мебгидролин, хлоропирамин и др.), гепатопротекторы (фосфолипиды эссенциальные) и др. [14].

Метотрексат является «золотым стандартом» в лечении псориаза, а также широко применяется в терапии псориатического артрита. Препарат относится к группе антиметаболитов, обладает противоопухолевым, цитостатическим, иммунодепрессивным действием. Основным ограничением в применении метотрексата является его гепатотоксичность. Также ограничивают применение анемия, иммунодефицитные состояния, инфекционные заболевания, печеночная и почечная недостаточность и др. Препарат может назначаться перорально или внутримышечно. Еженедельная доза при псориазе, как правило, составляет 10–15 мг, максимальная еженедельная доза – 30 мг. Перед началом лечения препарат должен быть назначен в тестовой дозе 2,5–5 мг для определения эффективности и безопасности применения у данного больного. Возможна комбинация низких доз метотрексата с узкополосной средневолновой фототерапией [15]. Метотрексат может быть рекомендован к применению в сочетании с биологическими агентами, системными глюкокортикостероидами – использование небольших дозировок снижает риск побочных эффектов и токсичности при сохранении высокой терапевтической эффективности лечения.

Назначения системных кортикостероидов при псориазе по возможности следует избегать [16], поскольку имеются данные об усугублении тяжести псориаза при последующих рецидивах, а также в силу многочисленных нежелательных побочных явлений. Показаниями к применению данной группы препаратов служат острые и крайне тяжелые состояния, в частности псориатическая эритродермия, генерализованный пустулезный псориаз, а также псориатический артрит.

Системные ретиноиды назначают при тяжелых распространенных формах заболевания (в том числе тяжелый распространенный бляшечный псориаз, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз) при неэффективности других методов лечения [17]. Ацитретин применяют по 10–50 мг 1 р/сут в течение 4–12 недель, возможна длительная поддерживающая терапия в низких дозировках. Есть практика комбинаторного применения ретиноидов с циклоспорином, а также с фототерапией.

Циклоспорин, относящийся к группе иммунодепрессантов, также используется в терапии псориаза в случаях упорного течения и недостаточного ответа на другие системные препараты [18]. Препарат назначают в дозировке 2,5–5 мг/кг 1 р/сут коротким курсом в течение

6–12 недель, однако есть данные об эффективности и безопасности применения малых доз в течение длительного периода [19]. Ограничивают применение артериальная гипертензия, тяжелое нарушение функции почек, злокачественные новообразования. В ходе терапии необходимо контролировать показатели биохимического анализа крови, артериальное давление, функциональное состояние почек и печени.

Системные ретиноиды назначают при тяжелых распространенных формах заболевания (в том числе тяжелый распространенный бляшечный псориаз, псориагическая эритродермия, пустулезный псориаз) при неэффективности других методов лечения

Биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб и др.) – это белки, созданные методами генной инженерии, механизм действия которых заключается в присоединении к рецепторам Т-клеток и цитокинам, блокировании их активации и воспалительного каскада. Данные препараты назначают при среднетяжелом и тяжелом псориазе, псориагическом артрите, неэффективности применяемой ранее терапии. Ввиду того, что данные лекарственные средства являются иммуномодуляторами, есть риск повышенной чувствительности пациента к инфекциям, потенциальная вероятность малигнизации. Ограничивают применение таких препаратов злокачественные новообразования, тяжелые иммунодефицитные состояния, демиелинизирующие заболевания нервной системы, сердечная недостаточность средней или тяжелой степени, инфекции, беременность и лактация [20].

Широкое применение при псориазе находят физиотерапевтические методики: ПУВА-терапия, селективная фототерапия, магнитотерапия и др.

За рубежом при лечении псориаза, а также многих других дерматозов широкое применение нашли экстракорпоральные методы, в частности мембранный плазмаферез, относящийся к методам эфферентной терапии, направленной на выведение из организма различных патологических продуктов. В странах Европы и США плазмаферез входит в комплексную терапию дерматомиозита, склеродермии, буллезных дерматозов, волчанки, хронической крапивницы, токсического эпидермального некролиза, гангренозной пиодермии, тяжелого, не поддающегося лечению псориаза и др. [21]. Для мембранного плазмафереза используются плоские и половолоконные фильтры с размером отверстий 0,2–0,77 мкм, которые препятствуют прохождению клеток крови, в то время как плазма проходит свободно. Элиминации подлежат экзогенные токсины, иммунные комплексы, нормальные метаболиты. При псориазе плазмаферез показан больным с эритродермией, а также пациентам с экссудативными проявлениями дерматоза; имеются данные об эффективности метода в качестве дополнительного лечения при псориагическом артрите [22, 23].

Курс лечения состоит из 3–10 процедур с интервалом 1–3 дня с удалением до 1 000 мл плазмы (как правило, 300–800 мл) за одну процедуру. Возможно разделение терапии на два этапа: на первом этапе проводят курс плазмафереза, а в последующем, при стабилизации патологического процесса и отсутствии свежих высыпаний, переходят ко второму этапу – назначению ультрафиолетового облучения, фотохимиотерапии, цитостатиков или синтетических ретиноидов.

Целью нашего исследования была оптимизация терапии тяжелых, распространенных форм псориаза (при значениях индексов PASI > 30 баллов и DLQI > 10 баллов) с включением в комплексное лечение плазмафереза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 127 пациентов с вульгарным псориазом тяжелой степени, экссудативным псориазом тяжелой степени, псориагической эритродермией, псориагическим артритом. Все больные получали стационарное лечение в ГКБ №14 им. В.Г. Короленко, в филиалах ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ «Вешняковский» и «Клиника им. В.Г. Короленко» в период с 2012 по 2016 г., в том числе 59 женщин и 68 мужчин.

Всем пациентам было назначено комплексное лечение, включающее в себя внутривенные капельные инфузии, инъекционные препараты, препараты для приема внутрь, наружное лечение и физиотерапевтические методики.

В комплексную терапию 78 пациентов был включен мембранный плазмаферез, часть пациентов (25 человек) сочетали применение плазмафереза с еженедельными инъекциями препарата метотрексат в дозировке 10 мг. За одну процедуру плазмафереза проводилось удаление 300–800 мл объема циркулирующей плазмы, что составляло 20–30% ОЦП. Замещение удаленной плазмы проводилось раствором натрия хлорида 0,9% в соответствующем объеме. Процедура занимала в среднем около 1,5–3 ч. Курс лечения состоял из 4–6 процедур, которые выполнялись с интервалом от 1 до 3 дней. В ходе курса мембранного плазмафереза удалялось 1–1,5 объема циркулирующей плазмы.

На основании сравнительного анализа динамики патологического процесса на коже и сроков достижения клинического улучшения наибольшую эффективность показала комбинированная терапия, включающая инъекции препарата метотрексат в сочетании с процедурами плазмафереза

Оценка результатов лечения проводилась на основании клинической оценки регресса высыпаний, динамики индексов PASI и DLQI, изменений данных лабораторных методов исследований: основных показателей клинического, биохимического анализов крови. Кроме того, была проведена оценка отдаленных результатов лечения.

Таблица. Клинические рекомендации по включению в комплексную фармакотерапию тяжелых распространенных форм псориаза процедур плазмафереза

Диагноз	Рекомендации по проведению процедур плазмафереза
Вульгарный псориаз	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме нормоволемии, через 2 дня на третий, длительность процедуры 1,5–2 ч, на курс 4 процедуры
Экссудативный псориаз	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме нормоволемии, через 3 дня на четвертый, длительность процедуры 1,5–2 ч, на курс 4–6 процедур
Псориазированная эритродермия	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме умеренной гипervолемии (объем вводимого раствора NaCl 0,9% на 200–400 мл больше объема удаленной из кровотока плазмы), через день, на курс 4–6 процедур

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании сравнительного анализа динамики патологического процесса на коже и сроков достижения клинического улучшения наибольшую эффективность показала комбинированная терапия, включающая инъекции препарата метотрексат в сочетании с процедурами плазмафереза.

Показатели биохимического анализа крови у пациентов, получавших плазмаферез, были достоверно ниже.

Кроме того, было показано, что метотрексат в сочетании с процедурами плазмафереза не оказал токсического действия на печень.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что плазмаферез способствует удлинению ремиссии заболевания, однако наибольшая пролонгация межрецидивного периода была достигнута у пациентов, получавших плазмаферез в сочетании с инъекциями метотрексата.

ВЫВОДЫ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По результатам исследования нами были разработаны практические рекомендации по включению в комплексную фармакотерапию тяжелых распространенных форм псориаза процедур плазмафереза (табл.).

После проведения 2–4 сеансов плазмафереза по данной схеме и нормализации печеночных трансаминаз, при отсутствии или недостаточном клиническом улучшении целесообразно дополнительное назначение инъекций препарата метотрексат в низких дозировках. Инъекции и процедуры плазмафереза необходимо выполнять еженедельно по следующей методике: 10 мг метотрексата вводится внутримышечно непосредственно после сеанса плазмафереза или на следующий день после него.

Широкое внедрение данных методик в клиническую практику позволит достигать регресса высыпаний в более короткие сроки и, как следствие, сократить период госпитализации, а также удлинить межрецидивный период. 

ЛИТЕРАТУРА

- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, 2013 Feb, 133(2): 377–85.
- Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD, Sperber BR, Brod BA, Schleicher SM, Bebo BF, Shin DB, Troxel AB, Gelfand JM. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate-to-severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2013 Jan, 68(1): 64–72.
- Gupta R, Debbaneh M, Wilson Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*, 2014 Mar, 3(1): 61–78.
- Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*, 2016, 38: 11–27.
- Roh NK, Han SH, Youn HJ, Kim YR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Tissue and Serum Inflammatory Cytokine Levels in Korean Psoriasis Patients: A Comparison between Plaque and Guttate Psoriasis. *Ann Dermatol*, 2015 Dec, 27(6): 738–743.
- Zhang H, Hou W, Henrot L, Schnebert S, Dumas M, Heusèle C, Yang J. Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J R Soc Interface*, 2015 Feb 6, 12(103): 20141071.
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 227–255.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*, 2009, 361: 496–509.
- Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 482–496.
- Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF et al. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(6): 963–971.
- Бакулев А.Л., Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Логина Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазическим артритом. М., 2013. 37 с.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segal S, Smith C, Talmé T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 2011 Jan, 303(1): 1–10.
- Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Сидоренко О.А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство «Экзамен», 2007. 703 с.
- Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А., Вавилов А.М. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. Кубановой А.А., Кисиной В.И. М.: Литтерра, 2005, 882 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей, т. 8).
- Шарапова Е.Н., Круглова Л.С., Жукова О.В. Применение малых доз метотрексата и узкополосной средневолновой терапии в лечении больных вульгарным псориазом. *Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии*, 2013: 123–126.
- Walton R, Farber E. Systemic use of corticosteroids in dermatology. *Calif Med*, 1961 Apr, 94(4): 209–210.
- Liu P, Kuang Y, Zhang J, Li J, Su J, Chen X, Zhu W. Effect of acitretin and methotrexate on treatment of severe plaque psoriasis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016 Aug, 41(8): 804–8.
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2003 Aug 14, 349(7): 658–65.
- Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*, 2005 Mar, 64(Suppl 2): ii18–ii23.
- Laws PM, Young HS. Update of the management of chronic psoriasis: new approaches and emerging treatment options. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 2010, 3: 25–37.
- Aboud Al Kh, Hawasawi Al Kh, Aboud Al A, Ramesh V and Jain N. Blood transfusion and dermatology. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*, 2006 Mar, 15(1): 20–4.
- Потекаев Н.Н., Рагимов А.А., Смирнова Л.М. Плазмаферез в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2001, 4: 9–14.
- Grivet V, Carli M, MacDonald F, Cancelli M, Pristerà G. Plasmapheresis. An additional treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1989, 146: 130–1.

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



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

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remEDIUM.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro