

Симпозиум


ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Хронический панкреатит
- Эффективность и безопасность пантопразола
- Постинфекционный синдром раздраженной кишки
- Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени
- Инновационные пробиотики
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Функциональные нарушения билиарного тракта
- Холестатические заболевания печени

Коллоквиум


КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ

- Ревматоидный артрит
- Бета-адреноблокаторы
- Метаболическая кардиопротекция
- Терапия фибрилляции предсердий
- Артериальная гипертензия больных с патологией органов пищеварения
- Артериальная гипертензия и ХОБЛ
- Аминохинолиновые препараты
- Трудноконтролируемая артериальная гипертензия
- Постменопаузальный остеопороз
- Терапия остеоартроза

Новости фармрынка

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии
- Терапия воспалительных заболеваний пародонта снижает риск развития ишемической болезни сердца и осложнений при сахарном диабете

Актуальная тема

- Доброкачественная дисплазия молочных желез
- Место растительных препаратов в лечении эректильной дисфункции
- Статины и сахарный диабет

Из практики

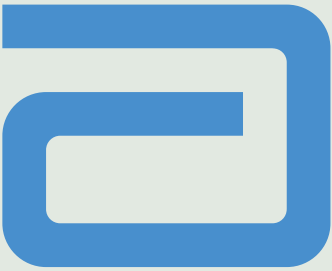
- Периферические кохлеовестибулярные расстройства

Клинические исследования

- Лечение больных с дегенеративно-дистрофическим поражением суставов
- Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших острый инфаркт миокарда, на раннем постгоспитальном этапе
- Лечение больных неэрозивной рефлюксной болезнью

ISSN 1560-5175





Создай гармонию в кишечнике



- Быстро избавляет от спастической боли при заболеваниях кишечника
- Эффективно устраняет основные симптомы СРК: метеоризм, запор и диарею*
- Оказывает двойное действие: нормализует моторику кишечника и уменьшает висцеральную гиперчувствительность**

* Noel B, Invest Media Intern, 1988, 15: 190-196

** М.Д. Ардатская, Consilium medicum, №8, 2010, стр. 114-120

Дицетел®

МНН: пинаверия бромид. **Регистрационный номер:** П N014873/01

Показания к применению: симптоматическое лечение болей, нарушений транзита кишечного содержимого и дискомфорта, связанных с функциональными расстройствами работы кишечника; симптоматическое лечение болей, связанных с функциональными расстройствами желчевыводящих путей; подготовка к рентгенологическому исследованию желудочно-кишечного тракта с применением бария сульфата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей до 18 лет не рекомендовано. **Беременность и период лактации:** нет достаточных данных применения пинаверия бромиде беременными женщинами. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата во время беременности допустимо, если польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода. Кроме того, следует принять во внимание, что в состав препарата входит бром. В связи с этим назначение пинаверия бромиде в конце беременности может вызвать неврологические расстройства (снижение артериального давления, седацию) у новорожденного. Нет достаточной информации об экскреции препарата Дицетел® с материнским молоком. Физико-химические и доступные данные по фармакодинамике и токсикологии препарата Дицетел® указывают на экскрецию препарата с молоком матери, в связи с чем, риск для грудного ребенка не может быть исключен. Дицетел® не следует применять во время лактации. **Способ применения и дозы:** препарат предназначен для приема внутрь. Дицетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: суточная доза – по 1 таблетке 3 раза в день или по 2 таблетки 2 раза в день во время еды. Если необходимо, суточная доза может быть увеличена до 6 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию ЖКТ – по 4 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Дицетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг: суточная доза – по 1 таблетке 2 раза в день, утром и вечером во время еды. Если необходимо, суточная доза может быть увеличена до 3 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию – по 2 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Таблетки принимают во время еды целиком, заливая стаканом воды. Таблетки нельзя разжевывать или рассасывать. **Побочное действие:** во время постмаркетингового применения сообщалось о следующих нежелательных явлениях. Полученных данных недостаточно для определения частоты. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, дисфагия. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, эритема. Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность. **Передозировка:** на настоящий момент данные о развитии нежелательных явлений при передозировке отсутствуют. Специальный антидот неизвестен; рекомендуется симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарствами:** клинические исследования не выявили каких-либо взаимодействий пинаверия бромиде с сердечными гликозидами, пероральными гипогликемическими средствами, инсулином, пероральными антикоагулянтами и гепарином. Одновременный прием антихолинергических средств может усилить купирование спазмов. Не отмечалось влияния препарата на результаты лабораторных тестов по определению концентрации лекарственных средств. **Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами:** исследований по влиянию препарата на способность к управлению автомобилем и другими механизмами не проводилось. Условия отпуска из аптек: по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.**

ИМП от 09.07.2010

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.gastrosite.ru
www.abott-russia.ru

 **Abbott**
A Promise for Life

РЕКЛАМА

ИМ 2012/05-691

The Practitioner Лечащий Врач

№7/27.08.2012

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektiv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Дарья Давыдова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.Издание зарегистрировано в Государственном
комитете Российской Федерации по печати
25.12.97. Регистрационный номер 016432**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 854

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — Stock.XCHNG.

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

**Дорогие коллеги!**

После месячного перерыва мы с удовольствием представляем вам свежий номер журнала «Лечащий Врач», очень интересный и содержательный. В рубрике «Симпозиум: гастроэнтерология» читатели наверняка обратят внимание на прекрасную статью проф. Самсонова Алексея Андреевича (Москва): «Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии». В статье приведены примеры ведения таких пациентов, комплексная терапия и, что особенно важно, подчеркивается, что развитие синдрома раздраженной кишки — это отклонение в работе системы мозг/кишечник, следовательно, обязательно назначение антидепрессантов. Из рубрики «Коллоквиум: кардиология/ревматология» хотела бы особенно выделить статью президента Российской ассоциации по остеопорозу проф. Лесняк Ольги Михайловны (Екатеринбург): «Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем приверженности». Проблема остеопороза остается очень актуальной — перелом шейки бедра у женщин в пожилом и старческом возрасте при консервативном лечении в 50–70% случаев приводит к обездвиженности, инвалидности и смерти. Единственный путь решения этой проблемы — предупреждение переломов. Но, несмотря на широкий выбор препаратов и удобный режим их применения, врачи до сих пор констатируют низкую комплаентность. Вероятно, пациенты не осознают серьезность заболевания, поэтому трудно переоценить создание образовательной программы «Школа здоровья для больных остеопорозом».

Будьте здоровы и счастливы!

*С уважением и наилучшими пожеланиями,
главный редактор и руководитель проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- В. И. Маколкин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

- М. Б. Анциферов /Москва/**
- Н. Г. Астафьева /Саратов/**
- З. Р. Ахмедов /Махачкала/**
- С. В. Бельмер /Москва/**
- Ю. Я. Венгеров /Москва/**
- Н. В. Болотова /Саратов/**
- Г. В. Волгина /Москва/**
- Ю. А. Галлямова /Москва/**
- Н. А. Геппе /Москва/**
- Т. М. Желтикова /Москва/**
- С. Н. Зоркин /Москва/**
- Г. Н. Кареткина /Москва/**
- С. Ю. Калинин /Москва/**
- Е. Н. Климова /Москва/**
- Е. И. Краснова /Новосибирск/**
- Я. И. Левин /Москва/**
- М. А. Ливзан /Омск/**
- Е. Ю. Майчук /Москва/**
- Д. Ш. Мачарадзе /Москва/**
- С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/**
- Ю. Г. Мухина /Москва/**
- Ч. Н. Мустафин /Москва/**
- А. М. Мкртумян /Москва/**
- С. В. Недогада /Волгоград/**
- Г. А. Новик /С.-Петербург/**
- В. А. Ревякина /Москва/**
- Е. Б. Рудакова /Москва/**
- Т. В. Сологуб /С.-Петербург/**
- А. И. Синопальников /Москва/**
- В. В. Смирнов /Москва/**
- Г. Д. Тарасова /Москва/**
- Л. Г. Турбина /Москва/**
- Н. В. Торопцова /Москва/**
- Е. Г. Филатова /Москва/**
- Н. В. Чичасова /Москва/**
- М. Н. Шаров /Москва/**
- В. Ю. Шило /Москва/**
- А. М. Шилов /Москва/**
- Л. Д. Школьник /Москва/**
- П. Л. Щербаков /Москва/**
- Л. А. Щеплягина /Москва/**
- П. А. Щеплев /Москва/**

The Practitioner Лечащий Врач

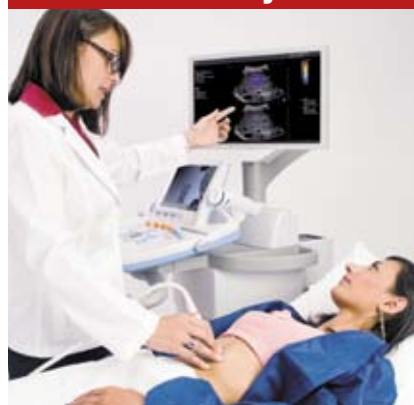
Основан в 1868 г.

Август 2012, № 7

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Новости фармрынка

Актуальная тема

Из практики

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Нарушение внутрисекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите/ Л. В. Винокурова, И. С. Шулятьев, Г. Г. Варванина, В. Н. Дроздов	6
Эффективность и безопасность пантопразола в лечении кислотозависимых заболеваний/ А. Н. Казюлин, И. Е. Калягин	10
Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии/ А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ	16
Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени — общность и различия/ В. М. Махов	22
Инновационные пробиотики — ключ к управлению функциями нормальной кишечной микрофлоры/ Э. П. Яковенко, С. А. Лаврентьева, А. В. Яковенко	30
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к лечению/ Д. С. Бордин, С. В. Колбасников	34
Функциональные нарушения билиарного тракта: диагностические и лечебные подходы/ М. А. Ливзан	39
Принципы лечения холестатических заболеваний печени/ А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон, Н. В. Семенов, Е. Г. Солоницин	43
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	50
Лечение ревматоидного артрита базисными противовоспалительными препаратами/ Н. В. Чичасова	52
Необходимые условия при назначении бета-адреноблокаторов/ В. И. Маколкин	58
Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы/ М. Е. Стаценко, С. В. Туркина	62
Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения/ С. Г. Канорский	66
Лизиноприл при лечении артериальной гипертонии у больных с патологией органов пищеварения/ Л. Б. Лазебник, О. М. Михеева, И. А. Комиссаренко	72
Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии/ В. С. Задонченко, Т. В. Адашева, В. В. Ли, Е. И. Жердева, Ю. В. Малиничева, О. И. Нестеренко, С. В. Павлов	77
Показания к применению аминохинолиновых препаратов при ревматических заболеваниях/ Н. Г. Ключкина	82
Оптимизация комбинированной терапии при трудноконтролируемой артериальной гипертонии/ Л. И. Маркова, А. Э. Радзевич, А. В. Лазарев, С. В. Хамандяк, С. Б. Соломатина, Е. В. Маркова	89
Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности/ О. М. Лесняк, А. Г. Закроева	94
Симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза/ Д. Ю. Ивкин, А. С. Ивкина	100
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии	105
Терапия воспалительных заболеваний пародонта снижает риск развития ишемической болезни сердца и осложнений при сахарном диабете/ А. И. Грудянов	106
Опыт применения индол-3-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез/ Е. А. Сухарева, Л. А. Пономарева, С. В. Козлов	109
Место растительных препаратов в лечении эректильной дисфункции/ В. В. Борисов	114
Статины и сахарный диабет: незнание — не аргумент/ Ан. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С. Кухаренко, О. А. Шацкая, И. И. Чукаева	116
Особенности комплексной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств/ С. В. Морозова	122
Комплексный модернизированный подход в лечении больных с дегенеративно-дистрофическим поражением суставов/ А. В. Чебыкин	124
Оптимизация медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших острый инфаркт миокарда, на раннем постгоспитальном этапе/ А. В. Шакула, А. М. Щегольков, Л. И. Дергачева	127
Лечение больных незрозивной рефлюксной болезнью/ Э. П. Яковенко, А. Н. Иванов, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко, А. С. Прянишникова	131
Последипломное образование	136

Как из часто болеющего ребенка вырастить редко болеющего взрослого?

Понятие «часто болеющие дети» (ЧБД) впервые появилось в отечественной медицинской литературе в 80-х гг.

В разных странах установлен свой допустимый порог заболеваемости. Так, в США и странах Западной Европы считается приемлемым, если дети до 3 лет болеют острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) до 8 раз в год, в то время как в России — до 6 раз, а согласно рекомендациям ВОЗ — не более 5. Детей, у которых частота ОРВИ превышает указанные пороговые значения, относят к группе ЧБД.

По данным всеобщей диспансеризации в Москве, группа ЧБД составила до 15% всего детского населения города, причем именно эта группа детей и обуславливает половину всей детской заболеваемости респираторными заболеваниями. В ряде случаев у ЧБД ОРВИ характеризуются осложненным течением, что не позволяет ограничиться симптоматической терапией, приемлемой для большинства их сверстников, поэтому вопрос рациональной терапии респираторных инфекций остается неизменно актуальным.

«В условиях, когда этиотропная терапия ОРВИ является необходимой частью лечения, а возможности вирусологической экспресс-диагностики крайне ограничены, используются те препараты, которые характеризуются широким противовирусным спектром за счет неспецифических ме-

ханизмов действия, — комментирует д.м.н., профессор кафедры педиатрии РМАПО А.Л. Заплатников. — К их числу относится и французский препарат Оциллококцидум, неспецифическое противовирусное действие которого было продемонстрировано в наблюдении, проведенном на базе ФГУН им. Габричевского под руководством Е.П. Сельковой».

В 50–60% случаев в группе ЧБД развиваются хронические заболевания ЛОР-органов и бронхолегочной системы (бронхиты, трахеиты), сохраняющиеся в дальнейшем и во взрослом возрасте.

По-прежнему сохраняют свою актуальность и вопросы причинно-следственных взаимодействий частых ОРВИ с аллергическими заболеваниями респираторного тракта (аллергический ринит, бронхиальная астма). Так, установлено, что ОРВИ могут являться не только триггерами, но и индукторами бронхиальной астмы. Показано также, что у 15–40% ЧБД имеет место аллергическое воспаление дыхательных путей. При этом особо следует отметить, что в ряде случаев аллергические заболевания респираторного тракта диагностируются с существенным опозданием, т.к. нередко ошибочно трактуются как «частые ОРВИ».

Уделяя адекватное внимание каждому из нарушений здоровья ребенка, не менее важно помнить, что в основе оздоровления ЧБД лежит целый комплекс индивидуально подобранных общеукрепляющих, режимных и лечебных мероприятий. Важное значение имеют также адекватное лечение сопутствующей патологии и плановая вакцинация.

Медицина должна быть платной — считает 47% врачей

Минэкономразвития с 19 июля по 1 августа проводило публичные консультации по проекту Постановления Правительства «Об утверждении порядка и условий предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг пациентам».

Этот проект призван привести правила предоставления платных медуслуг в соответствие нормам нового Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Вступление в силу этого законодательного акта отменит действующее в настоящее время Постановление Правительства РФ от 13 января 1996 года «Об утверждении Правил предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями».

Как указывается в пояснительной записке к акту, новые правила позволяют «четко разграничить порядок и условия» предоставления медорганизациями платных и бесплатных услуг в рамках программы госгарантий бесплатной медпомощи гражданам, а также защищают права потребителя медицинских услуг.

Обсуждая эту всех волнующую тему, 757 врачей из группы «ВКонтакте» «Доктор на работе» ответили на вопрос: «Какими должны быть медицинские услуги в РФ?» Мнения разделились почти поровну. 335 врачей за полностью бесплатную медицину и столько же за платные услуги, если ситуация не экстренная. В процентном отношении перевес получили сторонники платной медицины: 46,9 процентов за платную медицину с оговорками, 8,9% считает, что медицина должна быть полностью платной, и только 44,3% врачей считают, что медицина должна быть полностью бесплатной.

Журнал «Лечащий Врач» подвел итоги розыгрыша iPad среди подписчиков

Победителем стала Суздальцева Наталья Алексеевна из Самары:

«Журнал «Лечащий Врач» я выписываю не первый год. В этом году представилась возможность оформить подписку на конгрессе «Человек и лекарство». Приятно удивило получение вместе с подпиской очень важной для меня книги по аллергологии.

О предстоящем розыгрыше я просто забыла, и звонок из редакции о получении приза оказался неожиданным. Теперь у меня появилась возможность регулярно знакомиться с новейшей медицинской информацией не только с помощью печатной версии журнала, но и через его онлайн-архив. Я работаю аллергологом-иммунологом и ревматологом и рада, что в каждом номере вашего журнала освещаются актуальные вопросы по различным разделам медицины.

Спасибо!»

Коллектив журнала поздравляет Наталью Алексеевну и приглашает всех читателей принять участие в следующем розыгрыше!



РЕКЛАМА



**Первый подписчик акции получит
главный приз — АВТОМОБИЛЬНЫЙ
ВИДЕОРЕГИСТРАТОР RITMIX AVR-670**

**Второй и третий подписчики получат
АВТОМОБИЛЬНЫЕ
ВИДЕОРЕГИСТРАТОРЫ RITMIX AVR-470**

WWW.RITMIXRUSSIA.RU

Чтобы принять участие в акции:

Оплатите квитанцию любым удобным Вам способом:

- в банке;
- по почте;
- через электронную систему платежей.

Укажите в квитанции адрес доставки, ФИО и контакты подписчика.

Сроки проведения акции:

с 5 августа по 25 октября 2012 г.

Призы высылаются участникам на территории РФ по почте в течение 1 месяца с момента окончания акции после уточнения адресных данных. По желанию победители могут забрать призы в редакции.



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки АВ07
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты плательщика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

Форма № ПД-4

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки АВ07
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты плательщика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Нарушение внутрисекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите

Л. В. Винокурова, доктор медицинских наук
И. С. Шулятьев, кандидат медицинских наук
Г. Г. Варванина, доктор медицинских наук
В. Н. Дроздов, доктор медицинских наук, профессор

ГУ ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения города, Москва

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, секреция, дыхательный тест, сахарный диабет, инсулин, уровень глюкозы крови, панкреатические энзимы, злоупотребление алкоголем, кальциноз, микроциркуляторные осложнения, ферментная заместительная терапия.

Панкреатит — заболевание, которым страдает наиболее трудоспособная часть населения. Частота его неуклонно растет, а диагностика и лечение представляют значительные трудности.

По мере прогрессирования заболевания хронический панкреатит (ХП) сопровождается развитием функциональной панкреатической недостаточности вследствие потери функционирующей паренхимы органа из-за воспалительной деструкции и формирования фиброза ткани. Секреция поджелудочной железы (ПЖ) играет ключевую роль в реализации пищеварения в целом и в реализации пищеварения в тонкой кишке — в особенности [1]. Фиброз и атрофия ПЖ приводит, помимо снижения секреции ферментов, также к уменьшению секреции бикарбонатов и существенному снижению объема панкреатического секрета. При ХП фиброзная инфильтрация ведет к уменьшению количества островков Лангерганса и их дисфункции. Гормоны, вырабатываемые в клетках островков, оказывают влияние на функцию ацинарных клеток: инсулин усиливает выделение панкреатического сока, а соматостатин и панкреатический полипептид ингибирует секрецию энзимов [2, 3]. В настоящее время выявлено, что топографическое расположение островков и ацинарной ткани позволяет осуществлять регуляцию экзокринной функции ПЖ через островки, что подтверждается открытием портального капиллярного круга кровообращения ПЖ, наличие которого обеспечивает попадание гормонов непосредственно из островков на соседние ацинусы. Артериальное кровоснабжение осуществляется сначала через альфа- и дельта-клетки, и только потом кровь попадает к бета-клеткам. Гормоны, секретируемые альфа- и дельта-клетками, могут в высокой концентрации достигать бета-клеток и затем — ацинарной ткани ПЖ [4]. В эксперименте показано, что инсулин повышает транспорт глюкозы и аминокислот в ацинарной ткани, синтез и фосфорилирование белков, холецистокинининдуцированную секрецию амилазы [5]. Гипоинсулинемия приводит к ингибированию роста ацинарных клеток и синтеза панкреатических энзимов [6]. С другой стороны, выявлено участие гастроинтестинальных гормонов в регуляции секреторной деятельности бета-клеток. Продемонстрировано стимулирующее влияние на секрецию инсулина секретина, холецисто-

кинина, гастрина — гормонов, регулирующих экзокринную функцию ПЖ [7, 8].

Развитие сахарного диабета (СД) при ХП варьирует между 30–83%. Среди заболеваний поджелудочной железы, сопровождающихся развитием СД, на долю ХП приходится 76%. По данным различных авторов признаки развития СД при ХП алкогольной этиологии выявляются в 30–50% случаев. Панкреатогенный СД ухудшает качество жизни и является самостоятельным фактором риска смертности при ХП [9–14]. Иммуноцитохимическими исследованиями ткани ПЖ установлено, что снижение секреции инсулина у больных ХП является следствием уменьшения количества бета-клеток островков Лангерганса [15, 16]. Эти изменения зависят от степени воспалительного процесса в ПЖ, длительности и тяжести заболевания. Так, у больных с кальцинозом, перенесших обширный панкреанекроз, нарушения эндокринной функции в той или иной степени выявляются в 90% случаев [17]. Повышение плазменного уровня амилина у больных ХП может являться, по мнению ряда авторов, маркером нарушения эндокринной функции при панкреатитах [18]. Пока сохраняется 20–40% бета-клеток, глюкоза и уровень инсулина в крови при ХП находятся в пределах нормы [2, 7]. Выделение же инсулина на стимуляцию глюкозой чаще всего снижается. Больные с панкреатическим диабетом имеют сниженную инсулиновую активность. Факторы, ответственные за развитие панкреатогенного диабета, включают: снижение массы панкреатических островков и их функции, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов и последствия оперативного лечения панкреатита [15]. Альфа-клетки подвержены деструкции так же, как и бета-клетки, то есть при ХП уровень глюкагона и его резервные возможности могут быть снижены, что способствует развитию гипогликемии. Гипогликемия является частым осложнением СД при ХП, как результат нарушенного отложения гликогена, вследствие неадекватного потребления калорий по причине приема алкоголя или мальабсорбции. Длительная гипогликемия может быть смертельной. Больные с СД, обусловленным ХП, характеризуются нестабильным течением диабета, сниженным потреблением инсулина, устойчивостью к кетоацидозу [19].

Таким образом, в регуляции эндокринной деятельности ПЖ имеет место интегральное воздействие целого ряда гормонов желудочно-кишечного тракта, которые влияют на функцию бета-клеток ПЖ в процессе пищеварения. Инсулин является усилителем и модулятором влияния желудочно-кишечных гормонов на ацинарные клетки. С другой стороны, СД 1-го

и 2-го типа протекает с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ и диспепсическими расстройствами [20–22]. Дефицит инсулина любого генеза рассматривается как основная причина развития фиброза, жировой дегенерации и атрофии ацинарных клеток [23]. Частота развития осложнений при СД, обусловленных ХП, такая же, как и при других формах СД, и зависит от длительности диабета и адекватности терапии [7].

Целью исследования явилось: выявление особенностей течения ХП, осложненного СД, и обсуждение принципов консервативной терапии.

Материалы, методы и результаты исследования

Обследовано 66 больных ХП в возрасте от 30 до 65 лет (55 мужчин и 11 женщин), средний возраст $46,8 \pm 9,2$ года. Заболевание сопровождалось у 22 (33,3%) больных формированием кальциноза ПЖ, у 13 (19,7%) — кист ПЖ, у 5 (7,6%) диагностирована псевдотуморозная форма ХП и 10 (15,2%) больных имели клиническое и лабораторное подтверждение наличия СД. У 23 (34,9%) больных в период обострения заболевания отмечалось значительное повышение уровня глюкозы крови натощак, а в период ремиссии он колебался в пределах 6,1–6,9 ммоль/л. По поводу осложненного течения ХП проведено 14 резекционных и 11 дренирующих операций на ПЖ. Диагноз ХП был поставлен на основании клинических, инструментальных, лабораторных данных. Этиологическими причинами заболевания у 50 больных было злоупотребление алкоголем, а у 6 — желчнокаменная болезнь, у 10 — этиологическая причина не выяснена.

Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали по результатам дыхательного теста с использованием ^{13}C -триоктанаина, который предназначен для диагностики *in vivo* внешнесекреторной функции ПЖ, исследования метаболизма жиров. Триглицериды, содержащие различные жирные кислоты, являющиеся основными компонентами природных жиров. Действующее фармакологическое вещество — 1,3-дистерарил-2-(1- ^{13}C) октаноилглицерол, меченный стабильным изотопом углерода. Он метаболизируется в два этапа. На первом этапе происходит отщепление 1- ^{13}C -каприловой кислоты в позициях 1, 3, происходящее, в основном, под действием липазы, синтезируемой ПЖ. На втором этапе происходит всасывание отщепленных молекул каприловой кислоты и 2-(1- ^{13}C)-монооктаноилглицерола, которому может предшествовать его расщепление до каприловой кислоты. Каприловая кислота при поступлении в тонкую кишку быстро всасывается, связывается с альбумином крови и через систему портального кровотока либо лимфатическую систему и систему общего кровообращения в составе липопротеинов доставляется в печень. Основной канал метаболизма каприловой кислоты — митохондриальное бета-окисление, приводящее к образованию бикарбонат-иона, содержащего углерод-13, который пополняет бикарбонатный пул крови. Это приводит к увеличению доли углерода-13 в углекислоте выдыхаемого воздуха. ^{13}C -триоктаноин-тест проводился натощак. Процедура проведения занимает 6 часов. Во время исследования больному запрещалось курить, проявлять физическую активность и принимать пищу. Для проведения теста готовили тестовый завтрак. До и после приема тестового завтрака больной проводил сбор образцов выдыхаемого воздуха в специальные пронумерованные коллекторы. В коллектор № 1 — образцы воздуха до приема завтрака, затем с интервалом 30 минут в остальные пронумерованные коллекторы. Вывод о состоянии внешнесекреторной функции ПЖ делается на основании

Таблица 1

Дыхательный тест с ^{13}C -триоктаноином у больных хроническим панкреатитом (%)

Хронический панкреатит	Количество больных	Суммарная доля выводимой метки, %
Без осложнений	8	$26,6 \pm 1,3$
С осложнениями	18	$24,3 \pm 1,7$
• Оперированные	10	$22,9 \pm 1,9$
• Резекционные	6	$18,7 \pm 1,6^{**}$
• Дренирующие	4	$29,3 \pm 2,1$
• Кальциноз ПЖ	7	$20,9 \pm 1,4^*$
• Сахарный диабет, обусловленный ХП	10	$20,8 \pm 1,5^*$

*Примечание: * при сравнении группы с группой без осложнений ($p < 0,05$); ** сравнение группы больных с резекционными операциями и группы больных с дренирующими операциями.*

Таблица 2

Уровень С-пептида в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом (нг/мл)

Хронический панкреатит	Количество больных	С-пептид, нг/мл
Без осложнений	19	$2,3 \pm 0,31$
С осложнениями	47	$1,29 \pm 0,16^*$
• Оперированные	25	$1,54 \pm 0,29$
• Резекционные	14	$1,18 \pm 0,28^{**}$
• Дренирующие	11	$2,8 \pm 0,62$
• Кальциноз ПЖ	22	$0,96 \pm 0,19^*$
• Нарушение углеводного обмена (нарушение глюкозы натощак)	23	$1,22 \pm 0,14^*$
• Сахарный диабет, обусловленный ХП	10	$0,11 \pm 0,02^*$

*Примечание: * при сравнении группы с группой без осложнений ($p < 0,05$); ** сравнение группы больных с резекционными операциями и группы больных с дренирующими операциями ($p < 0,05$).*

обработки полученных данных по суммарной доле выделенной изотопной метки к исходу шестого часа дыхательного теста. Точкой разделения пациентов с нормальной и нарушенной функцией ПЖ является величина 44%. Если суммарная доля выделяемой метки меньше указанной величины, то это указывает на нарушение внешнесекреторной функции ПЖ.

Содержание С-пептида и антител к инсулину определяли в крови иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов (AccuBind, США; Orgentec, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты по данным дыхательного теста свидетельствовали о снижении экзокринной функции ПЖ у больных с ХП как с осложнениями, так и без осложнений при сравнении с нормой 44% ($24,3 \pm 1,7$ и $26,6 \pm 1,3\%$ соответственно). Значительное снижение суммарной доли выводимой метки наблюдается у больных с ХП и кальцинозом ПЖ, СД, после резекционных операций по поводу осложнений ХП (табл. 1), и имелись достоверные различия при сравнении с группой больных ХП без осложнений. Уровень же С-пептида в этих группах больных снижался и достоверно отличался при сравнении с группой больных ХП без осложнений (табл. 2), а у больных ХП и СД был снижен до $0,11 \pm 0,02$ нг/мл, при норме $0,7–1,9$ нг/мл, то есть ниже минимальных значений нормы. У больных ХП с нарушением глюкозы натощак уровень С-пептида составил $1,22 \pm 0,14$ нг/мл, а у больных ХП без

Различия между СД 1-го типа, 2-го типа и СД, обусловленным хроническим панкреатитом [13]

Диагностические критерии	СД 1-го типа	СД 2-го типа	СД, обусловленный ХП
Кетоацидоз	Часто	Редко	Редко
Гипергликемия	Тяжелая	Мягкая	Мягкая
Периферическая чувствительность к инсулину	Нормальная/ повышена	Понижена	Повышена
Печеночная чувствительность к инсулину	Нормальная	Высокая	Низкая
Содержание инсулина в крови	Низкое	Высокое	Низкое
Уровень глюкагона в крови	Нормальный/ повышен	Нормальный/ повышен	Низкий
Панкреатический пептид	Высокий	Повышен	Низкий
Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP)	Нормальный/низкий	Нормальный/высокий	Низкий
Глюкагонподобный пептид-1 (GLP-1)	Нормальный	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий
Возраст возникновения СД	Детский/юношеский	Средний	Любой

признаков нарушения углеводного обмена $1,76 \pm 0,12$ нг/мл. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем С-пептида и показателями дыхательного теста у больных ХП после резекционных операций ($r = 0,84$, $p = 0,03$). Антитела к инсулину не определялись во всей группе исследуемых больных. При ХП, осложненном СД, у 7 больных выявлялся кальциноз, у 5 — были проведены резекционные операции, 3 больных имели кальциноз ПЖ, и у них проведены резекционные операции на ПЖ. Этиологической причиной панкреатогенного СД, или СД 3-го типа, в нашем исследовании был алкоголь. Таким образом, можно заключить, что у больных ХП при формировании кальциноза ПЖ, резекциях ПЖ можно прогнозировать развитие СД, что подтверждается и литературными данными. Раннее развитие кальцификации и проведение панкреатодуоденэктомии являются факторами риска формирования СД. Так, при наличии кальцификации опасность развития СД увеличивается в 3 раза, а после тотальной панкреатэктомии СД развивается во всех случаях, после резекционных операций на ПЖ в 40–50%. Такие осложнения ХП, как псевдокисты, дуоденостеноз, холедохостеноз, тромбоз селезеночной и воротной вен, не являются факторами риска присоединения СД [24, 25]. Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ у больных панкреатогенным СД чаще всего бывает тяжелой степени, то есть экзокринная и эндокринная недостаточность развиваются параллельно. Антитела к инсулину во всей группе исследуемых больных ХП были отрицательные, что еще раз доказывает специфический тип СД при ХП. Антитела к инсулину могут выявляться только при СД 1-го типа [26]. При СД 1-го и 2-го типа экзокринная недостаточность чаще бывает легкой и умеренной. Особое внимание следует обратить на тот факт, что на практике чаще всего неверно диагностируют СД 1-го или 2-го типа, а не СД 3-го типа, но между этими типами СД имеются различия как в патогенетических механизмах развития заболевания, так и в лечебной тактике (табл. 3) [13, 25].


Лечение СД при ХП должно быть индивидуальным и проводится инсулином. Поддержание оптимального уровня глюкозы может предотвратить микроциркуляторные осложнения. В настоящее время инсулинотерапия проводится различными методами с применением различных форм инсулина. Используют, как правило, препараты человеческого генно-инженерного инсулина. Оптимальным является режим интенсифицированной инсулинотерапии с введением инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи и инъекцией инсулина пролонгированного действия перед сном. Такая терапия позволяет имитировать физиологическую секрецию инсу-

лина, при которой имеется базисный уровень гормона в крови и пик его секреции — в ответ на пищевые раздражители. Доза инсулина пролонгированного действия составляет около половины общего количества вводимого инсулина [7, 26]. Кроме того, больные СД при ХП должны обязательно получать ферментную заместительную терапию в адекватных дозах постоянно, что оказывает положительное влияние на компенсацию диабета. Влияние заместительной терапии на метаболизм глюкозы у больных СД, имеющих экзокринную недостаточность ПЖ, остается до конца не решенным. В одних исследованиях было установлено улучшение контроля глюкозы в крови и снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных СД и экзокринной недостаточностью, получавших заместительную терапию, в других — этот эффект отсутствовал, но течение сахарного диабета стало более стабильным [27]. Кроме того, ферментным потенциалом пищеварительных желез обозначается относительное количество синтезируемых железистых ферментов, состоящее в прямой зависимости от величины клеточного пула-продуцентов ферментов. У больных ХП с осложненным течением заболевания после ПДР происходит значительное снижение ферментного потенциала ПЖ [28]. Среди препаратов, используемых для ферментной заместительной терапии, можно выделить Креон®. Дозировка препарата — 10 000, 25 000 и 40 000 ЕД ЕФ. При подборе ферментного препарата для заместительной терапии определяющим является активность липазы. Это связано с тем, что при заболеваниях ПЖ продукция и секреция липазы страдают раньше, чем амилолитических и протеолитических ферментов. Липаза быстрее и более выражено инактивируется при закислении двенадцатиперстной кишки (ДПК) из-за снижения продукции панкреатических бикарбонатов. При снижении рН в ДПК происходит преципитация желчных кислот, что усугубляет нарушение всасывания жира. Доза препарата при СД, обусловленном ХП, обычно не менее 25 000–40 000 ЕД ЕФ на один прием и не менее 100 000–180 000 ЕД ЕФ в сутки. О необходимости применения высоких доз ферментных препаратов у больных с тяжелой степенью панкреатической недостаточности имеются указания в литературных источниках последних лет [29]. ■


Литература

1. Beger H. G., Matsuno S., Cameron J. L. (ed.) Diseases of the Pancreas. Springer, Berlin Heidelberg New York. 2008. 949 p.
2. Kloppell G., Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis // Pancreas. 1993. Vol. 8. P. 659–670.
3. Leeson T. S., Paparo F. F. Text/Atlas of Hystology. Philadelphia; L. Toronto, 1988. P. 463–475.

4. Keller J., Layter P. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus In: Johnson C. D., Imre C. W. et al. Pancreas disease: Basic science clinical management. London, 2004. 21. P. 267–278.
5. Karlsson Sven, Ahren B. O. Cholecystokinin and Regulation of Insulin Secretion // Scand. J. Gastroenterol. 1992. Vol. 27. P. 161–165 m.
6. Czako L., Hegyi H., Rakonczay J. Z., Jr. et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance // Pancreatol. 2009, vol. 9 (4), p. 351–359.
7. Pedersen N., Larsen S., Seidelin J. B., Nielsen O. H. Alcohol Modulates Levels of Interleukin — 6 and Monocyte Chemoattractant Protein — 1 in Chronic Pancreatitis // Cand. J. of Gastroenter. 2004. Vol. 39, № 3, p. 277–282.
8. Sjoberg R. J., Ridd G. S. Pancreatic diabetes mellitus // Diabetes Care. 1989, vol. 12, 715–724.
9. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2007. Vol. 30, S42–S47.
10. Diem P. Pathogenesis and treatment of diabetes secondary to chronic pancreatitis. In: Buchler M. W., Friess H., Uhl W., Malfertheiner P. (eds). Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy. Berlin, Blackwell, 2002, 355–358 p.
11. Angelopoulos N., Dervenis C., Goula A. et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatol. 2005, vol. 5, p. 122–131.
12. Koizumi M., Yoshida Y., Abe N. Pancreatic diabetes in Japan // Pancreas 1998. Vol. 16, p. 385–391.
13. YunFeng Cui, Andersen D. K. Pancreatogenic Diabetes: Special Considerations Management // Pancreatol. 2011, vol. 11, № 3, p. 279–294.
14. Винокурова Л. В., Астафьева О. В. Взаимодействие экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите // Эксперимент. и клиническая гастроэн. 2002, № 4, с. 58–60.
15. Бондарь Т. П., Козинец Г. И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. М.: Изд. МИА. 2003. 87 с.
16. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // J. Gastroenterology. 2000, vol. 119, p. 1324–1332.
17. Садоков В. А. Клиническое течение алкогольного панкреатита // Тер. архив. 2003, № 3, с. 45–48.
18. Gasiorowska A., Orszulak-Michalak D., Kozłowska A., Malecka-Panas E. Elevated lasting plasma level of islet amyloid polypeptide (IAPP) in chronic alcoholic pancreatitis (CAP) // Hepatogastroenterology. 2003, vol. 50 (49), p. 258–262.
19. Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. 1998, vol. 33, p. 254–259.
20. Севергуна Э. С. Инсулинзависимый сахарный диабет — взгляд морфолога. М.: ВИДАР, 2002. 149 с.
21. Spandens A., El-Salhy V., Suhr O. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle — aged diabetic patients // Scandinavian J. of Gastroenterology. 1999, vol. 34, № 12, p. 1196–1202.
22. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Gastroenterology. 2000, vol. 119, p. 1324–1332.
23. Морозова Н. Н. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы при начальных формах сахарного диабета // Клин. медицина. 1980, № 1, с. 69–72.
24. Malka D., Levy Ph. Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. In: Johnson C. D., Imrie C. W. Pancreatic disease: Basic science and clinical management. London, 2004, 20, p. 251–266.
25. Губеруц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: «Лебедь», 2011. 460 с.
26. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Баранов В. Л., Потин В. В. Эндокринология в таблицах и схемах. М.: МИА. 2009. 654 с.
27. Пасечников В. Д. Может ли заместительная терапия при недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы улучшить течение сахарного диабета // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2011, т. 4, № 4, p. 196–198.
28. Коротько Г. Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. Краснодар, 2011. 143 с.
29. Dominguez-Munoz J. Enrigue. Clinical Pancreatolgy for Practising Gastroenterologists and Surgeons. 2007. 535 p.



Креон®
эффективная терапия
нарушений пищеварения¹




- Креон® — ферментный препарат № 1 в мире по числу назначений при ВСНПЖ²
- Креон® — более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³
- Минимикросферы — технология защиты патентом

1. Safdi M, et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.
2. IMS Health, September 2010.
3. Lohr JM, et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.

Креон® 40000
МНН: панкреатин.
Регистрационный номер: ЛСР-000832/08
Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. **Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы при следующих состояниях: муковисцидозе, хроническом панкреатите, панкреатэктомии, раке поджелудочной железы, протоковой обструкции вследствие новообразования (например, обструкция протоков поджелудочной железы или общего желчного протока), синдроме Шахмана-Даймонда, старческом возрасте. Для симптоматической терапии нарушений процессов пищеварения в следующих случаях: состояния после холецистэктомии, частичная резекция желудка (Билльрот II), тотальная гастрэктомия, дуодено- и гастростаз, билиарная обструкция, холестатический гепатит, цирроз печени, патология терминального отдела тонкой кишки, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к любому из наполнителей. **Беременность и период лактации:** ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности применения ферментов поджелудочной железы у человека во время беременности и в периоде лактации препарат следует назначать беременным женщинам и кормящим грудью матерям только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Во время приема пищи или легкой закуски, капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, заливая достаточным количеством воды. Муковисцидоз: доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для детей младше четырех лет, и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для детей старше четырех лет. Дозировку следует определять в зависимости от выраженности симптомов, результатов контроля за стеатореей и поддержания хорошего состояния питания. У большинства пациентов доза не должна превышать 10000 единиц/кг массы тела в сутки. Дозировка при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: дозировку следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в фекалиях. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи (завтраком, обедом или ужином) варьирует от 20000 до 75000 ЕД Едв. Ф. липазы, а во время приема легкой пищи — приблизительно от 5000 до 25000 ЕД Едв. Ф. липазы. **Побочные эффекты:** общая частота возникновения неблагоприятных реакций, связанных с применением панкреатина, была схожей с таковой при применении плацебо. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе (часто). **Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению. Предостережения:** симптомы при приеме чрезвычайно высоких доз: гипериурикозурия и гипериурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. **Предостережения:** не следует применять препарат внутрь на ранних стадиях острого панкреатита. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия:** сообщений о взаимодействии с другими лекарственными средствами или об иных формах взаимодействия не имеется. **Особые указания:** у пациентов с муковисцидозом, получающих высокие дозы препаратов панкреатина, описаны стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности, при появлении необычных симптомов или изменений в брюшной полости необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей колонопатии, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10000 липазных единиц/кг в сутки. **Полная информация об особых указаниях см. в инструкции по применению. Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.**
ИМП от 28.12.2011

ООО «Эбботт Лабораториз»
125171, Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80;
факс: +7 (495) 258 42 81

www.abbot-russia.ru
www.gastrosite.ru, www.mucoviscidos.ru



Abbott
A Promise for Life

РЕГИСТРАЦИЯ
2012/05-462

Эффективность и безопасность пантопризола в лечении кислотозависимых заболеваний

А. Н. Казюлин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

И. Е. Калягин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, респираторный дистресс-синдром, антациды, эффект тахифилаксии, уровень снижения секреции, соляная кислота, кардиологические больные, хеликобактер, лекарственные взаимодействия.

Кислотозависимым заболеваниям (КЗЗ) относят функциональные и органические заболевания органов пищеварения, в патогенезе которых важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективное лечение этих заболеваний возможно лишь при значительном и длительном снижении кислотности желудочного сока.

При приеме антацидов для необходимого уровня нейтрализации соляной кислоты необходим их прием с интервалом в 2–3 часа. Быстродействующие антациды при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого с возможным развитием синдрома острого повреждения легких (острого респираторного дистресс-синдрома), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Наряду с этим все антациды не имеют антипепсиновой активности, не снижают секрецию соляной кислоты, следовательно, не эффективны для профилактики и купирования кровотечений из стресс-язв и эрозий. Неприемлем их одновременный пероральный прием с другими препаратами из-за нарушения всасывания этих лекарственных средств [1].

Блокаторы H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию, однако их активность в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Кроме того, H_2 -блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для обеспечения стойкого эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась их значительная концентрация. Препараты блокируют только гистаминовый путь активации секреции, оставляя альтернативно способными в активации холиновые, гастриновые и др. рецепторы. После применения H_2 -блокаторов отмечается «рикошетная вспышка» секреции, что может привести к рецидиву заболевания. При применении H_2 -блокаторов развивается феномен «усталости рецепторов» (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности и требует увеличения дозы с повышением риска побочных эффектов [1–5].

У 7% госпитализированных больных при назначении H_2 -блокаторов отмечаются беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы, что крайне нежелательно у больных с энцефалопатией [1]. Применение блокаторов H_2 -рецепторов может привести к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, нарушениям ритма и проводимости, вызывать лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, панцитопению, гипоплазию и аплазию костного мозга.

Наиболее эффективными и безопасными ингибиторами секреции в настоящее время считаются ИПП, которые обеспечивают оптимальный уровень снижения секреции ($pH > 4,0$) и длительное сохранение достигнутого эффекта (более 18 ч) и вызывают наименьшее число нежелательных побочных явлений.

Все ИПП представляют собой 2-пиридилметилсульфонилбензимидазолы, различающиеся природой и положением заместителей, расположенных в пиридиновом и бензольном кольцах. Исключение составляет эзомепразол, который представляет собой чистый S-омепразол. Изменение положения и структуры заместителей в молекулах ИПП приводит к изменениям в пиридиновом кольце, что сказывается на значении рК (рК — это величина рН, при которой 50% соединения протонируется) азота этого кольца. Все замещенные бензимидазолы являются слабыми основаниями, то есть они способны связывать H^+ в кислой среде. Механизм действия ИПП независимо от их структуры одинаков — соединения, образующиеся из них, в кислой среде ковалентно связываются с SH-группами альфа-субъединицы H^+/K^+ -АТФазы за счет образования S—S-связи.

S—S-связь ковалентна; по этой причине замещенные бензимидазолы являются необратимыми ИПП. Устранение ингибирования после ковалентного связывания тетрациклического сульфенамида происходит лишь после того, как молекула протонной помпы элиминируется путем протеолиза.

Лекарственные формы ИПП покрыты кислотоустойчивой оболочкой и начинают всасываться в тонком кишечнике. Молекулы замещенных бензимидазолов не имеют заряда и гидрофобны, поэтому они довольно легко проникают через мембраны клеток. Попав в кровь, замещенные бензимидазолы быстро перераспределяются между различными тканями. При попадании в раствор, значение рН которого ниже рК азота пиридинового кольца, они протонируются, причем H^+ связывается с атомом азота пиридинового коль-

ца. Связывание H^+ делает молекулу положительно заряженной, вследствие этого она не способна проникать через мембраны. Вследствие этого протонированные ИПП накапливаются в тех компартментах клеток, которые имеют рН ниже значения рК для данного ИПП. В клеточных каналах рН составляет 0,8–1,0, поэтому ИПП в первую очередь накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, их концентрации там может в 1000 раз превышать их концентрацию в крови.

Концентрирование ИПП в секреторных канальцах париетальных клеток является фактором обеспечения избирательности их действия и объясняет их высокую безопасность, которая является специфическим свойством, характерным для данного класса лекарственных средств, поскольку они являются предшественниками лекарства, то есть они неактивны в той форме, в которой употребляются.

Напомним, что, накапливаясь в секреторных канальцах париетальной клетки, ИПП конвертируются в сульфенамидные производные, необратимо блокируя фермент, связываясь посредством ковалентной связи в 813-й позиции с молекулами цистеина H^+/K^+ -АТФазы. Блокада протонной помпы приводит к приостановлению синтеза соляной кислоты вне зависимости от природы и силы стимулирующих париетальную клетку факторов. Установлено, что пантопразол связывается с двумя молекулами цистеина протонной помпы (813 и 822), оказывая гораздо более интенсивное воздействие на H^+/K^+ -АТФазу. Цистеин 822, который глубже погружен в транспортный домен желудочного кислотного насоса, является важнейшим звеном в обеспечении устойчивости связывания и времени ингибирования протонной помпы, что ведет напрямую к блокаде продукции соляной кислоты [6]. Возможно, именно поэтому в результате более прочной связи с H^+/K^+ -АТФазой у человека полупериод угнетения секреции кислоты после приема пантопразола составляет около 46 часов, лансопразола — около 15 часов, эзомепразола и рабепразола — около 30 часов [7, 8]. Следовательно, пантопразол вызывает самое длительное угнетение секреции кислоты по сравнению с другими препаратами этого класса. Этот эффект пантопразола делает его весьма надежным средством лечения КЗЗ [1–5, 9].

В эксперименте на крысах, которым вводили различные ИПП, прекращение действия препаратов определяли по восстановлению активности протонной помпы после инкубации в течение 1 часа с такими восстановителями, как дитиотреитол или глутатион. Полная реактивация АТФазной активности после ее угнетения *in vivo* эзомепразолом, эзомепразолом и рабепразолом происходила через 1 час, на 60–70% восстанавливалась активность после ее угнетения лансопразолом. Однако за этот срок реактивации после введения пантопразола отмечено не было [9]. Возможно, это обусловлено связыванием пантопразола с цистеином 822.

Другим эффектом, обеспечивающим длительный и выраженный антисекреторный эффект пантопразола, является достоверно ($p < 0,05$) наибольшая величина площади под кривой, описывающей зависимость концентрации препарата в крови от времени (AUC) по сравнению с другими ИПП [10]. Так, для пантопразола величина данного показателя — $12,0 \pm 3,5$ моль/(лхч), для рабепразола — $2,0 \pm 0,8$; для лансопразола — $5,0 \pm 1,7$; для эзомепразола — $1,3 \pm 0,3$; для эзомепразола — $5,2 \pm 1,4$ моль/(лхч) соответственно. Благодаря высоким значениям AUC создается возможность ингибировать пантопразолом протонную помпу в течение дня.

В большом числе случаев больные страдают полиорганной патологией, принимают большое число часто жизненно важных препаратов. Эта ситуация существенно увеличивает потенциал для их различных взаимодействий, которые являются распространенной причиной неудачного лечения и побочных реакций препарата. Потенциальный риск нежелательного лекарственного взаимодействия при одновременном приеме двух лекарств составляет 6%, при 5 — 50%, а при 8 он достигает 100% [11].

В результате одновременного применения ИПП и ряда лекарственных средств отмечено повышение концентрации препаратов в плазме крови и снижение их выведения, в результате чего могут развиваться симптомы токсического действия медикаментозных средств, с которым взаимодействует ИПП. В то же время одновременное применение ИПП и лекарственных средств может снизить абсорбцию препарата, с которым взаимодействует ИПП, с другой стороны, в ряде случаев совместный прием может привести к повышению концентрации ИПП и возникновению побочных эффектов или передозировки ИПП [12].

Различия в метаболизме ИПП могут играть весомую роль в эффективности лечения КЗЗ. Около 98% пантопразола связывается с белками плазмы крови. Значительное количество его метаболизируется в печени. Однако по сравнению с другими ИПП аффинитет пантопразола к метаболизирующей системе цитохрома P450 очень низкий [13]. Метаболизм ИПП происходит в печени при участии двух изоформ цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A. Большая часть эзомепразола метаболизируется посредством фермента CYP2C19, а меньшая (около 10%) через CYP3A4 [14]. У последующих поколений ИПП эта зависимость также сохраняется, но выражена меньше, так, например, у рабепразола имеется неферментативный путь. Пантопразол метаболизируется в основном CYP2C19 (подсоединение цитохрома P450) и меньшей степени CYP 3A4, 2D6 и 2C9. В ряде проведенных на людях исследований было показано отсутствие фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия пантопразола и медикаментов, метаболизирующихся в основном CYP2C19, CYP2C9, CYP3A, CYP3A4 или другими изоферментами CYP [1–3, 15]. Соответственно, способность пантопразола взаимодействовать с другими одновременно введенными препаратами очень мала из-за его низкого аффинитета к метаболизирующему изоферменту цитохрома P450 [13], что выгодно отличает данный ИПП от других препаратов этой группы (табл.). Так, лекарственные взаимодействия с пантопразолом не были выявлены в ходе более 50 исследований [15].

При удвоении дозы ИПП, имеющих нелинейную фармакокинетику, их концентрация в сыворотке крови непредсказуема. Это может привести к неадекватному контролю секреции кислоты или оказать влияние на безопасность использования препарата. Применение пантопразола, обладающего линейной фармакокинетикой, дает возможность оптимального лечения, которое соответствует тяжести заболевания и общему состоянию больного. Препарат не требует коррекции дозы у пожилых лиц, при печеночной и почечной недостаточности, в отличие от эзомепразола и эзомепразола не аккумулируется в организме после приема повторных доз. Пантопразол имеет лекарственную форму для парентерального введения [1–3].

Вероятно, именно эти свойства пантопразола и определили большую клиническую эффективность и безопасность данного ИПП в ряде исследований, проведенных с позиций доказа-

Профиль фармакологических лекарственных взаимодействий с участием различных ингибиторов протонной помпы

Сопутствующий препарат	Эффект ингибитора протонной помпы на сопутствующий препарат				
	Эзомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол	Рабепразол
Антациды	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Феназон (Антипирин)	?	↑ клиренса	↓ клиренса	Нет	?
Кофеин	?	Нет	П/д	Нет	?
Карбамазепин	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Оральные контрацептивы	?	П/д	?	Нет	?
Циклоспорин	?	?	П/д	Нет	?
Цинакальцет	?	?	?	Нет	?
Диазепам	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет*
Диклофенак	?	?	Нет	Нет	?
Дигоксин	?	?	↑ абсорбции	Нет**	↑ абсорбции
Этанол	?	Нет	Нет	Нет	?
Глибенкламид	?	?	?	Нет	?
Левотироксин	?	?	?	Нет	?
Метопролол	?	?	Нет	Нет	?
Напроксен	?	?	Нет	Нет	?
Нифедипин	?	?	↑ абсорбции ↓ клиренса	Нет***	?
Фенпрокоумон	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Фенитоин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет
Пироксикам	?	?	Нет	Нет	?
Такролимус	?	↓ клиренса	?	Нет	Нет
Теofilлин	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Варфарин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса**	Нет	Нет

* с десметиловым метаболитом диазепама эффект проявляется только на фоне дефицита CYP2C19; ** бета-ацетилдигоксин; *** только для нифедипина пролонгированного высвобождения; • П/д — противоречивые данные; •• только для R-варфарина; ? нет данных.
Цит. с небольшими изменениями по: Антоненко О. М., 2009 [1].

тельной медицины. В мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании сравнивали эффективность лечения пантопразолом (40 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут) у 247 больных с разной степенью (от умеренной до тяжелой) выраженности желудочно-пищеводного рефлюкса. После 4 недель приема ослабление выраженности симптомов было сопоставимым для обоих препаратов, однако при лечении пантопразолом оно наступало значительно раньше (3,7 против 5,9 дня; $p = 0,034$) [16].

У больных с разной степенью (от умеренной до тяжелой) выраженности ГЭРБ было показано, что при лечении пантопразолом в дозе 40 мг/сут достигается очень высокий уровень излечения — более 70% больных через 4 недели и более 90% больных через 8 недель [17]. Следует отметить, что сопоставимые результаты были получены при лечении таких больных пантопразолом (40 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут).

Крайне интересными представляются результаты недавних исследований, посвященных эффективности исполь-

зования пантопразола для коррекции внепищеводных проявлений ГЭРБ. В проспективном открытом многонациональном, многоцентровом исследовании, включившем 1888 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), выявлялись признаки синдрома раздраженного кишечника. На фоне лечения пантопразолом в дозе 40 мг в сутки в течение 8 недель отмечено выраженное и достоверное уменьшение степени проявлений не только ГЭРБ, но и синдрома раздраженного кишечника [18]. В открытом проспективном исследовании 33 пациента с ГЭРБ и проявлениями хронического фарингита и ларингита получали 80 мг/сут пантопразола ежедневно в течение 8 недель. Отмечено достоверное уменьшение продолжительности дистального закисления пищевода (19,4% против 7,2%), общего количества рефлюксов (62,7 против 28,4) и числа рефлюксов длительностью более 5 мин (10,4 против 3,9, p для всех случаев $< 0,0001$), исчезновение симптомов хронического фарингита и ларингита выявлено в 51,5% случаев [19]. Синдром ночного апноэ является грозным внепище-

водным проявлением ГЭРБ, являясь в ряде случаев причиной фатальных и нефатальных кардиальных событий. Описаны результаты проспективного исследования, включившего 199 пациентов с ночным нарушением сна на фоне ГЭРБ. Назначение пантопразола способствовало не только значительно облегчению течения ГЭРБ, но и улучшению клинических и полисомнографических показателей сна у 78% пациентов [20].

Клинические исследования, выполненные с высоким уровнем доказательства, в том числе в нескольких метаанализах, показали, что эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* препятствует повторному возникновению *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни (ЯБ) желудка и/или двенадцатиперстной кишки и уменьшает риск возникновения таких осложнений, как кровотечения [4, 5]. Ни одна из имеющихся схем антихеликобактерной терапии не приводит к 100-процентной эрадикации, большинство из них дают побочные эффекты. Консенсусом «Маастрихт-4» было подтверждено уменьшение эффективности тройной схемы эрадикационной терапии за последние 13 лет (с 1995 по 2008 гг.) с 90,6% до 74,8%.

Актуальной задачей на сегодняшний день представляется поиск более действенных режимов терапии инфекции *H. pylori*, зачастую именно выбор того или иного ИПП имеет значение для практического применения.

На нашей кафедре проведено исследование, в которое были включены 105 пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, рандомизированные на две группы. В 1-й группе 35 пациентам были назначены пантопризол, амоксициллин, кларитромицин в стандартных дозировках в течение 7 дней. Во 2-й группе 70 пациентам были назначены омепразол, амоксициллин, кларитромицин в стандартных дозировках в течение 7 дней. В группе пантопризола у 29 (82,9%) из 35 пациентов в контрольные сроки была достигнута эрадикация инфекции *H. pylori*. Тем самым превзойден минимально допустимый уровень эффективности антихеликобактерной терапии в 80% случаев. В группе омепразола частота эрадикации была значительно и достоверно ниже (47 из 70 пациентов, что составило 67,1%, $p < 0,05$) [4, 5].

В настоящее время большой интерес представляет последовательная терапия. Недавно проведено проспективное, контролируемое исследование, включившее 409 пациентов с инфекцией *H. pylori*. Первая группа получала 10-дневную последовательную терапию, включавшую прием пантопризола в дозе 40 мг в сутки и амоксициллина в дозе 1000 мг дважды в сутки в течение 5 дней с последующим приемом пантопризола, кларитромицина 500 мг и метронидазола дважды в сутки в течение последующих 5 дней. Во второй группе использовалась тройная терапия первой линии, включавшая пантопризол в дозе 40 мг в сутки, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг дважды в сутки в течение 14 дней. Отмечено существенное преобладание успешной эрадикационной терапии при использовании последовательной схемы. Показатель intention to treat был 85,9% (176/205) и 75,0% (153/205) соответственно ($p = 0,006$). Показатель per protocol равнялся 92,6% (175/205) и 85% (153/204) соответственно ($p = 0,019$) при отсутствии разницы частоты нежелательных побочных эффектов (18,9% и 13,3% соответственно, $p = 0,143$) [21]. Обращает на себя внимание, что применение пантопризола в стандартной тройной схеме также позволило превзойти минимально допустимый уровень эффективности антихеликобактерной терапии при анализе per protocol.

Известно, что смертность, ассоциированная с осложнениями стресс-язв, высока, что требует проведения экстренных мероприятий для их профилактики и купирования. Причем сочетание выраженного и длительного антисекреторного действия с низким уровнем взаимодействия с другими лекарственными средствами, отсутствие кумулятивного эффекта, наличие лекарственной формы для парентерального введения позволяют использовать препарат в комплексе средств профилактики стресс-язв и кровотечений из них, способствуют их рубцеванию, улучшая выживаемость пациентов [2, 3, 22]. Так, после внутривенного введения пантопризол начинает действовать через 15 минут, причем введение 80 мг подавляет секрецию на 86% через 60 минут [23].

Соответственно вышеперечисленные качества делают лекарственную форму пантопризола для парентерального введения препаратом выбора для использования в комплексе средств профилактики язвенных кровотечений. В данном контексте мы хотим упомянуть два исследования, опубликованные в 2012 и 2010 гг., посвященные эффекту внутривенного введения различных доз пантопризола больным после эндоскопического гемостаза по поводу язвенного кровотечения. В ретроспективном исследовании «случай-контроль», включившем 413 пациентов, показано, что внутривенное введение пантопризола в невысоких дозах столь же эффективно для профилактики повторных кровотечений, как и использование высоких доз [24]. В рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 120 пациентов, показан близкий высокий профилактический эффект внутривенного введения пантопризола в дозе 192 мг и 40 мг 4 раза в сутки в течение 3 дней [25]. Подобный «парадокс», вероятно, связан с высокой эффективностью препарата в обычных дозах.

В ретроспективном и наблюдательном исследовании, включившем 807 пациентов, перенесших язвенное кровотечение, отмечен одинаковый профилактический потенциал внутривенного введения пантопризола и омепразола в отношении повторного кровотечения. Однако использование пантопризола имело лучшие фармакоэкономические показатели [26].

Наблюдение за 164 пациентами, перенесшими кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, не связанное с варикозным расширением вен пищевода, позволило сделать вывод, что эндоскопическое лечение в сочетании с внутривенным введением пантопризола 80 мг болюсом с последующим капельным введением со скоростью 8 мг в сутки в течение 3 дней имеет существенно более выраженный эффект, чем сочетание эндоскопического лечения и внутривенного введения омепразола в той же дозе. Так, повторное кровотечение было у 3,7% в группе пантопризола и у 10,2% в группе омепразола ($p = 0,022$), переливание крови проводилось в 25% и 50% случаев ($p < 0,001$), продолжительность пребывания в стационаре была $4,6 \pm 1,2$ и $7,1 \pm 0,8$ дней соответственно ($p < 0,001$). В хирургическом лечении по поводу неконтролируемого кровотечения нуждался 1 пациент из 81 и 4 из 83, летальный исход был в 1 и 2 случаях соответственно [27].

На наш взгляд, уместным было упомянуть о ряде исследований последних лет, подтверждающих описанные выше данные о высокой безопасности препарата, его низком метаболическом взаимодействии с другими лекарственными веществами.

В пилотном исследовании, выполненном по протоколу перекрестного, двойного слепого, рандомизированно-

го, плацебо-контролируемого исследования 10 пациентов, находившихся на гемодиализе, получали пантопразол в дозе 40 мг в сутки или плацебо в течение 6 недель. У пациентов, получавших пантопразол, уровни в плазме фосфатов, кальция, гидрокарбонатов и паратгормона не отличались от таковых у пациентов, которым давалось плацебо [27], однако малое число больных в выборке не позволяет делать однозначных выводов.

Одним из важнейших компонентов первичной, вторичной и третичной профилактики в кардиологии и кардиохирургии является постоянный прием антитромботических средств. В то же время ряд ИПП могут ухудшать антитромботический эффект данных препаратов. Так, омепразол может значительно снижать ингибирующий эффект клопидогреля на рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂, увеличивая число пациентов, резистентных к клопидогрелю [28].

Безопасность сочетания антитромботических препаратов и пантопразола доказана при наблюдении за здоровыми волонтерами и кардиологическими больными. В проспективном, рандомизированном перекрестном исследовании, включившем 20 здоровых волонтеров, доза пантопразола составляла 80 мг в сутки, клопидогреля — 600 мг в качестве однократной нагрузочной дозы, затем 75 мг в сутки. Причем пантопразол, используемый в высоких дозах, совершенно не изменял фармакодинамические эффекты клопидогреля [28].

Продолжением вышеописанной работы явилось рандомизированное перекрестное исследование, включившее 34 пациента, перенесших за месяц до начала наблюдения острый инфаркт миокарда. После месяца «отмычки» больные получали в течение месяца 40 мг омепразола или пантопразола, после месяца «отмычки» — ИПП назначались в перекрестном дизайне. Наблюдалось значительное снижение эффекта клопидогреля на фоне приема омепразола, единицы реакции P2Y₁₂ (PRU) увеличились с 202 ± 52 до 235 ± 58 ($p < 0,001$). На фоне приема пантопразола эффективность клопидогреля сохранялась (PRU = 215 ± 54 , $p = 0,16$). В период без ИПП 26% пациентов были резистентны к клопидогрелю (PRU > 240), на фоне приема омепразола величина показателя у них увеличилась на 45% против 23% на фоне употребления пантопразола. Был сделан вывод, что, в отличие от омепразола, пантопразол не вступает в лекарственные взаимодействия с клопидогрелем [29].

В завершение темы необходимо упомянуть сравнительное исследование, включившее 44 пациента со стабильной стенокардией после чрескожной имплантации стентов, получавших стандартную двойную терапию Аспирином и клопидогрелем. 23 пациента наряду со стандартной терапией получали 20 мг пантопразола в течение месяца. 21 больному назначалась только стандартная двойная антитромботическая терапия. Функция тромбоцитов оценивалась с помощью импедансной агрегометрии. Анализ полученных данных выявил совершенное отсутствие влияния пантопразола на эффект антитромботической терапии [30].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании изучалось взаимодействие однократно введенного внутривенно диазепама на фоне 11-дневного приема 40 мг/сут эзомепразола или пантопразола у здоровых. У лиц, получавших эзомепразол, величины AUC, C_{max} и t_{1/2} диазепама были выше на 28,0%, 31,4% и 41,1% соответственно, по сравнению с принимавшими пантопразол. Фармакодинамические параметры, определенные окуло-

динамическим исследованием, в группе эзомепразола были значительно и достоверно хуже по сравнению с группой пантопразола. Авторы сделали вывод о возможности неблагоприятного взаимодействия эзомепразола и дилтиазема и высокому профилю безопасности пантопразола [31].

Вышеперечисленные данные позволяют нам сделать ряд выводов. Пантопразол является высокоэффективным и безопасным средством лечения кислотозависимых заболеваний. Длительный и выраженный антисекреторный эффект, наряду с обеспечением выраженного клинического эффекта, позволяет избежать такого «минуса», как ночной кислотный прорыв, или резкого повышения продукции соляной кислоты у забывчивых пациентов (пропуск планового приема препарата). Данный препарат можно расценивать как средство выбора у больных, получающих одновременно несколько препаратов, тяжелых больных, особенно при невозможности перорального приема лекарств, у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, пожилых лиц, для профилактики и купирования стресс-язв, язвенных кровотечений. Данный препарат не ухудшает антитромботический эффект у кардиологических больных, перенесших кардиохирургические вмешательства. Доказана высокая эффективность препарата для купирования не только пищеводных, но и внепищеводных проявлений ГЭРБ. ■

Литература

1. Антоненко О. М. Место ингибиторов протонной помпы в профилактике стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consillium medicum*. 2009, № 1.
2. Яковенко Э. П., Левчук А. Л., Яковенко А. В. и др. Стрессовые язвы: профилактика и лечение // *Фарматека*. 2009, № 2, с. 40–43.
3. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Илларионова и др. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний // *Фарматека*. 2012, № 2, с. 45–50.
4. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Пантопразол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // *РМЖ*. 2010, т. 18, № 28 (392), с. 1749–1753.
5. Маев И. В., Оганесян Т. С., Кучерявый Ю. А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии первой линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола // *Лечащий Врач*. 2010; 2: 92–95.
6. Modlin I. & Sachs G. *Acid Related Diseases*, Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz, 1998.
7. Gedda K., Besancon M., Lorentzon P., Sachs G. Turnover of the gastric H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion // *Gastroenterology*. 1995. Vol. 109, p. 1134–1141.
8. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1998. Vol. 23 (1), p. 19–26.
9. Sachs G., Shin J. M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // *Drugs Today (Barc)*. 2003. Vol. 39, Suppl A, p. 11–14.
10. Wolfe M. M., Welage L. S., Sachs G. Proton pump inhibitors and gastric acid secretion. *Am J Gastroenterol* // 2001. Vol. 96 (12), p. 3467–3468.
11. Johnson A. G., Seidemann P., Day R. O. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994, Oct; 32 (10): 509–532.
12. Фарбер А. В., Никонов Е. Л. Применение ингибиторов протонного насоса off label // *Фарматека*. 2010, № 2, с. 94–99.
13. Maton P., Burton M. *Clinician's Manual on Drug Interactions in Gastroenterology*, Life Science Communication, 1996.
14. Giannini E. G., Savarino V., Testa R. Monitoring cytochrome P-450 activity during rabeprazole treatment in patients with gastroesophageal reflux

- disease // Dig. Dis. Sci. 2006. Vol. 51, p. 1602–1609.
15. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B. S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Safety. 2006. Vol. 29 (9), p. 769–784.
 16. Scholten T., Gatz G., Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms // Aliment Pharmacol Ther. 2003, Sep 15; 18 (6): 587–594.
 17. Bardhan K. D. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor in the management of upper gastrointestinal disease // Drugs Today (Barc). 1999. Vol. 35 (10), p. 773–808.
 18. Monnikes H., Heading R. C., Schmittand H., Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17 (27), p. 3235–3241.
 19. Karoui S., Bibani N., Sahtout S. Effect of pantoprazole in patients with chronic laryngitis and pharyngitis related to gastroesophageal reflux disease: clinical, proximal, and distal pH monitoring results // Dis. Esophagus. 2010. Vol. 23 (4), p. 290–295.
 20. Modolell I., Esteller E., Segarra F., Mearin F. Proton-pump inhibitors in sleep-related breathing disorders: clinical response and predictive factors // Eur J Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 23 (10), p. 852–858.
 21. Kim Y. S., Kim S. J., Yoon J. H. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-ay sequential therapy vs. a 14-ay standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea // Aliment Pharmacol Ther. 2011. Vol. 34 (9), p. 1098–1105.
 22. Золотовская Н. Б., Лейдерман И. Н. Профилактика стрессовых гастроинтестинальных кровотечений у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 6, с. 74–78.
 23. Simon B., Muller P., Bliesath H. et al. Single intravenous administration of the H⁺, K⁺ (+)-ATPase inhibitor BY 1023/SK&F 96022— inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man // Aliment. Pharmacol. Ther. 1990. Vol. 4 (3), p. 239–245.
 24. Liang C. M., Lee J. H. Kuo Y. H. et al. Intravenous non-high-dose pantoprazole is equally effective as high-dose pantoprazole in preventing rebleeding among low risk patients with a bleeding peptic ulcer after initial endoscopic hemostasis // BMC Gastroenterol. 2012. Vol. 28, p. 12: 28.
 25. Hsu Y.-C., Perng C.-L., Yang T.-H. et al. A randomized controlled trial comparing two different dosages of infusional pantoprazole in peptic ulcer bleeding // Br. J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 69 (3), p. 245–251.
 26. Serrano A. G., Colomino I. I., Franch E. S. et al. Prevalence of rebleeding from peptic ulcer in patients treated with proton pump inhibitors // Med. Clin. (Barc). 2010. Vol. 134 (13), p. 577–582.
 26. Chahin N. J., Meli M., Zaca F. Endoscopic injection plus continuous intravenous pantoprazole vs endoscopic injection plus continuous intravenous omeprazole for treatment of upper nonvariceal bleeding // Can. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 20, Suppl A: 112.
 27. Lai B., Cervelli M. J. Effect of gastric acid suppression with pantoprazole on the efficacy of sevelamer hydrochloride as a phosphate binder in haemodialysis patients: a pilot study // Nephrology (Carlton). 2012. Vol. 17 (4), p. 402–406.
 28. Fontes-Carvalho R., Albuquerque F. Clopidogrel — proton pump inhibitors drug interaction: implications to clinical practice // Rev. Port. Cardiol. 2010. Vol. 29 (10), p. 1555–1567.
 29. Fontes-Carvalho R., Albuquerque A., Araujo C. et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011. Vol. 23 (5), p. 396–404.
 30. Mizia-Stec K., Haberka M., Mizia M. et al. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention // Pharmacol. Rep. 2012. Vol. 64 (2), p. 360–368.
 31. Drewelow B., Schaffler K., Reimeir P., Bethke T. D. Effects of multiple-dose esomeprazole and pantoprazole on diazepam pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects on cognitive and psychomotor function in healthy volunteers // Arzneimittelforschung. 2010. Vol. 60 (8), p. 483–491.



Nycomed: a Takeda Company

КОНТРОЛОК —

КОГДА КОНТРОЛЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМ



Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикации *Helicobacter Pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а так же их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. С осторожностью: беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит. По 40–80 мг в сутки. Курс лечения — 2–4 недели при язвенной болезни ДПК и 4–8 недель при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori*. По 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом НПВП. По 40–80 мг в сутки. Курс лечения — 4–8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП — по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит. По 20–40 мг в сутки. Курс лечения — 4–8 недель. Противоревматическое лечение — по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40–80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, анафилактические реакции, включая анафилактический шок), головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение молочных желез, гипертермия; очень редко — депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушением функции печени. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы.
Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
000 «Никомед Дистрибушн Сентс».
119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25,
www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Регистрационное удостоверение
Флаконы: ЛРС-004368/08-070608
Таблетки: П №011341/01-280408

Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии

А. А. Самсонов*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Ю. Плотникова**, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Борщ***

*ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

**ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, Кемерово

***МБЛПУ ГKB № 1, Новокузнецк

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, постинфекционный симптомокомплекс, острый инфекционный гастроэнтерит, энтерохромафинные клетки, синдром избыточного бактериального роста, моторика кишечника, висцеральная гиперчувствительность, абдоминальная боль, метеоризм, диарея, стресс, деконтаминация, улучшение качества жизни.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является хроническим рецидивирующим и функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В прошлом синдром раздраженного кишечника рассматривался как диагноз исключения. В последние 10–20 лет синдром раздраженной кишки стал привлекать к себе значительный научный интерес. Принятие биопсихосоциальной модели [1], применение симптомов на основе диагностических критериев (например, III Римских диагностических критериев), рост биологических и поведенческих технологий исследования [2, 3] позволили создать эффективную территорию для новых исследований СРК с перспективой для более эффективного лечения.

В настоящее время очевидно, что СРК это не одно заболевание, а четко выявляемый симптомокомплекс, который сочетает симптомы различных базовых физиологических детерминант «от кишечника к мозгу и обратно». Таким образом, одна «волшебная таблетка» в качестве лечения этого расстройства вряд ли применима: лечение должно основываться на моно- или полинаправленном фармакологическом воздействии, для целевой коррекции

физиологической детерминанты, индивидуальной для каждого человека [4].

СРК — страдание, имеющее полиэтиологическую природу, характеризуется рецидивирующими болями в животе или дискомфортом наряду с нарушениями частоты или формы стула [5].

СРК имеет определенную симптоматику — «ABCD» синдрома раздраженной кишки (The ABCDs of irritable bowel syndrome):

A — боль в животе или дискомфорт, обычно в нижней части живота, но может быть без четкой локализации по всему животу (Abdominal pain or discomfort).

B — вздутие живота или ощущение распираания (Bloating or visible distention).

C — запор: затрудненная эвакуация при дефекации или редкая дефекация (Constipation: hard, difficult-to-evacuate, or infrequent stools).

D — диарея: кашицеобразный, водянистый или частый стул (Diarrhea: loose, watery, or frequent stools).

Экстракишечные симптомы, такие как усталость, головная боль, боли в спине, боль в мышцах, нарушения сна (Extra-bowel symptoms such as fatigue, headache, backache, muscle pain, and sleep disturbance).

1. Основанные на симптоматике:

— СРК с преобладанием кишечной дисфункции;

— СРК с преобладанием болевого синдрома;

— СРК с преобладанием метеоризма.

2. Основанные на наличии отягощающих факторов:

— постинфекционный СРК (ПИ-СРК);

— СРК, связанный с определенными пищевыми продуктами;

— СРК, связанный со стрессом.

В нашей статье мы хотим более подробно разобрать тип СРК, который встречается почти у каждого третьего больного, перенесшего бактериальную, вирусную или паразитарную острую желудочно-кишечную инфекцию (ОКИ) — ПИ-СРК. Впервые ПИ-СРК описали Chaudhary N. A. и Truelove S. C. [6] более 50 лет назад, после изучения 130 случаев «синдрома раздраженной толстой кишки», они выявили 26% пациентов, у которых СРК стало следствием перенесенной дизентерии.

У большинства людей, которые заболевают острой бактериальной диареей, самопроизвольное исчезновение симптомов наступает в течение < 5 дней, однако у части больных развивается неспецифическая кишечная симптоматика, которая может проявляться в течение многих лет [7]. Постинфекционный СРК развивается у 4–32% пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита [8] как ответ на неспецифические инфекции, вызванные различными кишечными возбудителями, такими как, например, *Campylobacter*, *Salmonella*, диарейные штаммы *Escherichia coli*,

Shigella, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*, *Legionella* [9–12]. Douglas K. Rex в своем исследовании выявил, что ПИ-СРК развивается после перенесенного лямблиоза в 46% случаев, в контрольной группе в 14% [13].

ПИ-СРК диагностируется при наличии симптомов, соответствующих III Римским диагностическим критериям СРК — наличие рецидивирующей боли в животе или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца с началом симптомов не менее 6 месяцев, которые должны сочетаться с двумя или более из нижеследующих признаков: улучшение после дефекации; начало связано с изменением частоты стула; начало связано с изменением формы стула [14].

После эпизода острого инфекционного гастроэнтерита необходимо наличие двух из следующих симптомов: повышение температуры, рвота, диарея и обнаружение маркеров ОКИ в биологических средах больного [15]. Как правило, острые инфекционные симптомы — рвота и лихорадка купируются через несколько дней с разрешением инфекции, однако дискомфорт в животе, вздутие живота и диарея сохраняются [8, 9]. Ряд факторов, таких как продолжительность и тяжесть ОКИ, может увеличить риск развития ПИ-СРК [16, 17].

Ключевым фактором для развития СРК являются отклонения в работе системы мозг/кишечник. За функциональную связь компонентов системы отвечает ряд нейромедиаторов, таких как холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин и др. На сегодняшний день более 60 генов исследовано на предмет их влияния на развитие СРК.

Постинфекционный СРК возникает в результате резкой ответной реакции иммунной системы на какую-либо инфекцию при последующем медленном ослаблении эффекта иммунного ответа. При этом у пациентов наблюдается слабо выраженное воспаление толстой кишки и повышенная кишечная проницаемость. Важными регуляторами иммунного ответа являются цитокины. В ряде независимых работ была выявлена связь полиморфизмов в генах IL-4, IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), кодирующих провоспалительные интерлейкины, с развитием постинфекционного СРК. Gwee и др. [18] сообщили об увеличении экспрессии IL-16

в ректальной биопсии у пациентов с ПИ-СРК, по сравнению с теми, кто страдал инфекционным энтеритом без последующего ПИ-СРК. Wang и др. [19] также наблюдали увеличение IL-16 у пациентов с ПИ-СРК после шигеллезной инфекции по сравнению с пациентами без СРК [20]. Недавнее исследование, проведенное Villani A. и др. [21], определило три гена — TLR9, CDH1 и IL6, которые были связаны с развитием ПИ-СРК. Ген TLR9 кодирует трансмембранный рецептор, являющийся важным компонентом иммунного ответа организма. Также была обнаружена связь однонуклеотидной замены в промоторе гена CDH1, кодирующего трансмембранный гликопротеин, регулирующий межклеточную адгезию, с развитием СРК постинфекционного типа [22, 23].

У пациентов с ПИ-СРК в ряде исследований выявлено повышение уровня серотонина в энтерохромаффинных клетках (ЭК) кишечника по сравнению со здоровыми людьми. Результаты биопсии у всех пациентов были в пределах нормы с использованием обычных критериев, однако количественное исследование показало увеличение ЭК клеток ($p = 0,017$) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$). Также было увеличено количество Т-лимфоцитов собственной пластинки слизистой оболочки ($p = 0,026$) и количество тучных клеток ($p = 0,054$) по сравнению с контрольной группой [24]. Увеличение на 25% в ректальной зоне числа ЭК клеток может привести к увеличению уровня серотонина и к последующей диарее [8]. У пациентов с ПИ-СРК были выявлено повышение уровня постпрандиального серотонина в плазме по сравнению с пациентами с СРК-3 (запоры) и здоровыми добровольцами [25].

Воспаление слизистой оболочки кишки при ОКИ изменяет висцеральную сенсорику и часто предшествует началу симптомов в группе пациентов с ПИ-СРК. Даже легкий бессимптомный острый колит может вызывать длительную висцеральную гипералгезию при наличии дополнительных стимулов [26]. Такое «вздутие» значительно быстрее вызывало болезненную реакцию у пациентов с СРК, чем в контрольной группе [27, 28].

Риск развития ПИ-СРК коррелирует с тяжестью острой кишечной инфекции и повышается, по крайней мере, в два раза, если диарея продолжается более 1 недели, и в три раза, если диа-

рея продолжается более 3 недель [29, 30]. Спазмы в животе и боль, потеря веса, кровавый стул увеличивают риск возникновения ПИ-СРК в четыре раза [29, 31]. Возбудители, такие как *Campylobacter* и *Shigella*, могут вызвать более серьезные повреждения слизистой и более длительные заболевания, чем *Salmonella* [32]. В исследовании с участием 231 пациента, которые наблюдались в течение 3 месяцев, чаще (4,2% от 119 пациентов) развивался ПИ-СРК после инфекции *Campylobacter*, чем после заражения сальмонеллой (2,6% из 38 пациентов), но эта разница не была значимой [17].

Sykes M. A. и соавт. [33] определили, что люди с психиатрическими преморбидными диагнозами, в частности, тревожными расстройствами, также подвергаются повышенному риску развития ПИ-СРК после ОКИ. Кроме того, депрессия, невротизация, соматизированные расстройства, стресс и негативное восприятие болезни также связаны с ПИ-СРК [34–36]. В недавнем исследовании у пациентов, у которых развивался ПИ-СРК, был значительно более высокий уровень восприятия напряжения, тревоги, соматизированных расстройств и негативного отношения к заболеванию во время ОКИ, чем у тех пациентов, у которых не развивался ПИ-СРК [35]. Кроме того, Gwee и соавт. [37] установили, что пациенты с ПИ-СРК имели более высокие показатели ипохондрии. Эти наблюдения показывают психосоматические взаимодействия, которые могут вызвать симптомы ПИ-СРК и длительно поддерживать психические расстройства у этих пациентов [35]. Эта парадигма обеспечивает поддержку когнитивно-поведенческой терапии для лечения ПИ-СРК. Для объективной оценки психологической картины может помочь Шкала госпитальной тревожности и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [38]. Мы в своей практике регулярно используем этот простой опросник из 14 пунктов, предназначенный для оценки уровня тревожности и депрессии.

Несмотря на то, что не существует гендерных различий в развитии ОКИ и иммунном ответе, риск развития ПИ-СРК выше среди женщин, чем среди мужчин [35, 39]. Женская предрасположенность к ПИ-СРК может быть обусловлена более выраженной реакцией на психологический стресс. В исследовании Gwee и др. [37]

Дифференциальный диагноз с ПИ-СРК [42]	
Диагноз	Основные признаки и диагностические тесты
Рак толстой кишки	Лица ≥ 40 лет и пациенты с семейной историей рака толстой кишки
Дивертикулярная болезнь	Пожилые пациенты
Целиакия	Ретродуоденальная биопсия; повышены титры различных антител: антиглиадиновых (к L-глиадину); к эндомиозину гладкомышечных клеток, тканевой трансглутаминазе
Болезнь Крона	Анемия, увеличение СОЭ, ночная диарея и боли
Язвенный колит	Колоноскопия и биопсия
Лекарственно-индуцированная диарея	Прием антибиотиков, магнийсодержащих антацидов, ингибиторов протонного насоса, ангиотензин-превращающего фермента или статинов
Микроскопический колит	Ректороманоскопия и биопсия
Синдром избыточного бактериального роста	Дыхательный водородный тест с лактулозой
Лактазная недостаточность	Дыхательный водородный тест с лактозой

женский пол не был существенным фактором риска, когда психологические переменные контролируются в многофакторном анализе. В двух исследованиях риск развития ПИ-СРК уменьшается с увеличением возраста старше 60 лет [40]. Dunlop и соавт. [41] показали, что пожилые люди имеют меньше лимфоцитов и тучных клеток в слизистой прямой кишки, что может ослаблять воспалительные реакции и давать снижение риска ПИ-СРК.

Вероятность развития ПИ-СРК увеличивается в шесть раз после острых желудочно-кишечных инфекций при наличии следующих факторов риска развития ПИ-СРК: молодой возраст, женский пол, диарея > 7 дней, наличие крови в кале, боль в животе, потеря веса, по крайней мере, десять фунтов (примерно 4,5 кг), тревожное или депрессивное расстройство, ипохондрия, предшествующие неблагоприятные жизненные события [42].

Диагноз ПИ-СРК является диагнозом, который может быть поставлен после тщательного обследования больного, позволяющего исключить у пациента органические заболевания ЖКТ. Решающее значение в обследовании больных с ПИ-СРК имеют данные ирригоскопии, компьютерной колоноскопии, дуоденоскопии, сигмоскопии или эндоскопической колоноскопии для исключения воспалительных заболеваний кишечника, целиакии, паразитозов и других заболеваний кишечника (табл.). Показано обследование кала для определения количества лейкоцитов, скрытой крови, паразитов. Выявление дивертикулеза кишечника не противоречит диагнозу ПИ-СРК. У некоторых больных с целиакией

и спру также выявляются симптомы ПИ-СРК. У больных с ПИ-СРК с HLA-DQ2 и интестинальными антителами к глиадину и другим пищевым протеинам после ограничения глютена частота дефекаций и уровень кишечных Ig уменьшаются.

Лечение ПИ-СРК, как правило, симптоматически направленное и включает в себя диетические рекомендации, психотерапию и средства, предназначенные для лечения СРК с диареей (СРК-Д). Эмпатия и поддержка доктора имеют решающее значение для пациента. Врач должен подчеркнуть, что ПИ-СРК не является опасным для жизни расстройством, и должен успокоить пациента, объяснить, что его симптомы не являются мнимыми и связаны с различными факторами. Диетические рекомендации направлены на исключение продуктов, провоцирующих диарею и метеоризм, пища должна быть химически и термически щадящая с хорошей кулинарной обработкой. Психотерапевтические мероприятия направлены на устранение напряжения, тревоги, депрессии, ипохондрии и включают в себя различные методики и/или психотропную коррекцию. Разумно назначать психотропные препараты, которые имеют побочным эффектом запоры и в данной ситуации работают как анксиолитики или антидепрессанты, при этом уменьшая или устраняя диарею. К таким препаратам относятся сульпирид, амитриптилин, антидепрессанты с точкой приложения 5-HT₁- или 5-HT₃-рецепторов, антигистаминные и ГАМКергические анксиолитики.

Антидиарейные средства, такие как лоперамид, могут быть эффективными

в снижении частоты диареи. Лоперамид тормозит перистальтику и секрецию жидкости, что приводит к увеличению транзитного времени желудочно-кишечного тракта, повышает поглощение жидкости и электролитов в желудочно-кишечном тракте. Тем не менее, лоперамид не уменьшает боли в животе, которые связаны с ПИ-СРК [44]. Общие побочные реакции на лоперамид включают судороги и тошноту. Также необходимо исключить синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, при котором прием лоперамида может усилить интоксикацию.

Достаточно часто ПИ-СРК бывает ассоциирован с СИБР, особенно после курсов специфической терапии ОКИ. У таких пациентов еще более выражены синдромы мальабсорбции, мальдигестии, нарушена деконъюгация желчных кислот, беспокоят метеоризм, диарея и боль в животе. Исключить или подтвердить диагноз СИБР помогает дыхательный водородный тест с лактулозой. При сочетании ПИ-СРК и СИБР показано применение антибиотиков [45], пребиотиков и пробиотиков [38]. Препаратом выбора для деконтаминации тонкой кишки во многих исследованиях и рекомендациях стал рифаксимин, который показал хорошие результаты при лечении СРК. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 124 пациентов проведен 10-дневный курс рифаксимином 400 мг 3 раза в день или плацебо, рифаксимин статистически значимо уменьшал вздутие живота и флатуленцию [46]. Эти результаты были подтверждены в двойном слепом, плацебо-контролируемом

исследовании с участием 87 пациентов с СРК в 2006 году. По окончании лечения большинство пациентов в группе рифаксимина отметили значительное уменьшение симптомов СРК (37,7% против 23,4%) ($p < 0,05$) и стойкий клинический ответ (37,2% против 15,9%) ($p < 0,05$) [47].

Ведущий симптом ПИ-СРК — боль, вызванная спазмом, в основе которого лежит произвольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Главные механизмы развития абдоминальной боли обусловлены нарушением моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительностью. В национальных практических руководствах по СРК (Guideline IBS) разных стран рекомендуются основные спазмолитики различных групп: отилония бромид, тримебутин, циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, алверина цитрат, мебеверин, в том числе и масло перечной мяты. Почти все они показали значительное преимущество по сравнению с плацебо [48]. В зависимости от основного механизма воздействия на этапы сокращения мышечного волокна выделяют несколько групп мышечных релаксантов.

Антихолинергические средства (атропин, платифилин, гиосцина бутилбромид) снижают концентрацию интрацеллюлярных ионов кальция, что приводит к мышечной релаксации. Важно отметить, что степень релаксации находится в прямой зависимости от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы.

Блокаторы фосфодиэстеразы — миотропные спазмолитики (папаверин, дротаверин) способствуют накоплению в клетке цАМФ и уменьшению концентрации ионов кальция, что тормозит соединение актина с миозином. Данные препараты используются кратковременно (от однократного приема до недели) для купирования спазма, но не для курсового лечения, направленного на купирование и профилактику рецидива заболевания.

Определенное значение в регуляции моторной функции органов ЖКТ отводится эндогенным опиатам. В настоящее время в лечении больных СРК используется агонист опиатных рецепторов — тримебутин — регулятор моторики ЖКТ. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях по СРК Quartero А. О.

и соавт. (2005) и Ford А. С. и соавт. (2008) тримебутин не показал значительного преимущества и статистически значимо не отличался от плацебо [49, 50].

Пинаверия бромид (Дицетел®), основным действующим веществом которого является пинаверия бромид, представляет собой спазмолитик миотропного действия — антагонист кальция для лечения нарушений перистальтики кишечника [51]. Он избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, Дицетел® проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, что обуславливает его высокую эффективность и отсутствие привыкания [52]. Сбалансированная работа гладкомышечного аппарата желудочно-кишечного тракта зависит от концентрации кальция в цитоплазме миоцита и его перемещений через клеточную мембрану. Ионы кальция играют роль не только в связке «возбуждение-сокращение», но и в связке «возбуждение-расслабление». Кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток ЖКТ активируются двумя путями:

- Первый, наиболее полно изученный, характеризуется деполяризацией клеточной мембраны посредством воздействия нервного импульса, с последующим сокращением гладкомышечной клетки.
- Второй способ включает активацию кальциевого канала пищеварительными гормонами и медиаторами, такими как холецистокинин, гастрин или субстанция Р. Связываясь со специфическими рецепторами, они активируют рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы, что вызывает деполяризацию клеточной мембраны и приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов. В случае если кальциевые каналы заблокированы молекулами пинаверия бромида, действие вышеуказанных пищеварительных гормонов и медиаторов не может быть реализовано.

Таким образом, пинаверия бромид ингибирует не только гипермоторику кишечника, но и путь, вовлеченный в висцеральную гиперчувствительность, — второй признак синдрома раздраженного толстого кишечника. Кроме того, в мембранах гладкомы-

шечных клеток кишечника человека недавно были открыты кальциевые каналы, чувствительные к механическим воздействиям. Существование такого типа кальциевых каналов может изменить представление о желудочно-кишечной гладкой мускулатуре как о «сугубо двигательном органе», обладающем как двигательной, так и сенсорной функцией. Об эффективности применения Дицетела® у больных СРК всех типов свидетельствует большое количество исследований как в нашей стране, так и за рубежом [53–56]. Большинство исследователей показывают хорошие и очень хорошие результаты по полному купированию и уменьшению интенсивности боли при СРК на фоне приема Дицетела® в качестве монотерапии в стандартной дозировке (на уровне более 60%).

Обзор 22 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 1778$), в которых проводилось сравнение 12 различных спазмолитиков (в том числе пинаверия бромид, тримебутин и дицикломин), показал статистически значимый эффект терапии. Уменьшение болевого синдрома имело место у 39% пациентов, получающих лечение, и у 56% пациентов, получающих плацебо. При этом пинаверия бромид показал статистически значимый эффект терапии, в отличие от тримебутина. Болевой синдром сохранился у 28% пациентов, получающих лечение, и у 61% пациентов, получающих плацебо [49, 50].

Дицетел® в начальном периоде заболевания при выраженном болевом синдроме (3–6 дней) назначается по 100 мг 2–3 раза в сутки во время еды. Суточная доза Дицетела® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг) — по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером во время еды. Если необходимо, суточная доза может быть увеличена до 3 таблеток в сутки. После стихания обострения поддерживающей дозировкой пинаверия бромида является стандартная доза — 50 мг 3–4 раза в сутки, назначаемая на курс от 2 до 6 недель и более. Действуя селективно на кишечник, Дицетел® не имеет побочных антихолинергических эффектов, поэтому его можно без опасений назначать пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы.

В своей клинической практике мы достаточно часто встречаемся с СРК, в том числе и с ПИ-СРК. Особенности течения ПИ-СРК заключаются в более

выраженной и длительной диарее и стойком болевом синдроме.

Интересные клинические случаи из нашей практики

Пациент М., 35 лет. В декабре 2009 года перенес тяжелый стресс (смерть матери от онкологического заболевания), через несколько дней началась диарея до 5–7 раз в сутки, которая прогрессировала, самостоятельные попытки купировать симптоматику были тщетны. В январе 2010 года обратился к инфекционисту, при обследовании были выявлены антитела к иерсиниозу, проведен курс лечения антибиотиками. Диарея сохранялась. В феврале 2010 года при повторном обследовании титр антител к иерсиниозу сохранялся на прежнем уровне, курс антибиотикотерапии был повторен. После второго курса лечения дирейный синдром не купировался. За время лечения потеря веса более 10 килограмм, резко снизилась трудоспособность, наблюдались выраженная слабость, ангедония, канцерофобия, бессонница. С марта по апрель 2010 года был на приеме у нескольких гастроэнтерологов, обследование — клинические и биохимические анализы крови, ирригоскопия, колоноскопия, копроовоскопия — без патологии, обычное лечение диареи (лоперамид, смекта) было малоэффективным. В мае 2010 года назначен курс лечения с учетом основных симптомов ПИ-СРК: Дицетел® по 100 мг 3 раза в сутки в течение месяца, Просульпин 50 мг 3 раза в сутки в течение месяца. Назначен дыхательный водородный тест с лактулозой, в результате которого выявлена высокая бактериальная контаминация тонкой кишки. К лечению добавлен Альфа Нормикс 400 мг 3 раза в сутки — курс 6 дней, затем Линекс по 2 капсулы 3 раза в сутки — курс 14 дней и Дюфалак® по 5 мл до 3 месяцев. Через месяц лечения отмечает значительное улучшение, стул не чаще 1–2 раз утром после завтрака, остается умеренная тревожно-депрессивная симптоматика, страх возврата диареи. Дицетел® рекомендован для приема по потребности при болях в животе, вместо Просульпина назначен Тразодон по 150 мг в сутки до 6 месяцев. В декабре 2010 года — следующий визит к гастроэнтерологу — жалоб не предъявляет, вес восстановился, занимается спортом, вернулся к обычной профессиональной деятельности.

Пациентка П., 86 лет. Направлена инфекционистом в апреле 2012 года с выраженным абдоминальным болевым синдромом, диареей, страхом приема пищи, которая усиливает боль в животе. В анамнезе месяц назад перенесла ОКИ в сочетании с лямблиозом, лечилась антибиотиками, нитрофуранами, похудела на 7–8 кг. Обследования — клинические и биохимические анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, колоноскопия — в пределах возрастной нормы. При водородном дыхательном тесте с лактулозой выявлен СИБР. Назначено лечение: Дицетел® по 100 мг 3 раза в сутки в течение месяца, Альфа Нормикс 400 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней, затем РиоФлора Баланс по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 14 недель. Через месяц на приеме гастроэнтеролога — значительное улучшение самочувствия, боль в животе возникает значительно реже, стул не чаще 2 раз в сутки, остается страх приема пищи, нарушенный сон. Рекомендован прием Дицетела® по 50–100 мг при болях в животе по потребности, флувоксамин по 50 мг на ночь в течение полугодия. В июне 2012 года отмечает значительное улучшение самочувствия, прибавку в весе, стул нормализовался, расширила рацион употребляемых продуктов, продолжает прием флувоксамина.

Заключение. Лечение ПИ-СРК должно иметь четкие и реалистичные цели, к которым необходимо стремиться как врачу, так и пациенту. Согласованная тактика лечения должна включать в себя мероприятия на уменьшение симптомов (или исключение) и улучшение качества жизни пациентов. Большинство пациентов нуждаются в коррекции СИБР путем деконтаминации тонкой кишки с помощью современных энтеросептиков. Части пациентов с течением ПИ-СРК средней степени тяжести и тяжелым часто необходима рациональная психотерапия, назначение препаратов разных фармакологических групп — спазмолитиков, пробиотиков, пребиотиков, антибиотиков, антидирейных препаратов, антидепрессантов и некоторых других, при необходимости — психотерапия. Разумно использовать различные схемы этих препаратов как для лечения симптомов обострения, так и с профилактической целью для удлинения ремиссии и улучшения качества жизни пациентов с постинфекционным синдромом раздраженной кишки. ■

Литература

1. Drossman D.A. Presidential address: gastrointestinal illness and the biopsychosocial model // *Psychosom Med.* 1998. 60. P. 258–67.
2. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman D.A., Corazziari E., Delvaux M., Spiller R., Talley N.J., Thompson W.G. et al. *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders.* 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates. 2006. P. 1–30.
3. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* 2006. 130. P. 1377–1390.
4. Drossman D.A. Treatment for Bacterial Overgrowth in the Irritable Bowel Syndrome // *Comment on: Ann Intern Med.* 2006. Oct 17. 145 (8). P. 557–563.
5. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* 2006. 130. P. 1480–1491.
6. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome: a study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases // *J Med.* 1962. 31. P. 307–322.
7. Neal K.R., Barker L., Spiller R.C. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study // *Gut.* 2002. 51. P. 410–413.
8. Spiller R.C., Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome // *Curr Opin Gastroenterol.* 2006. 22. P. 13–17.
9. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut.* 2000. 47. P. 804–811.
10. Gwee K.A., Collins S.M., Read N.W. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1β in recently acquired postinfectious irritable bowel syndrome // *Gut.* 2003. 52. P. 523–526.
11. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut.* 2004. 53. P. 1096–1101.
12. Triantafyllidis J.K., Peros G. Post-infectious Irritable bowel syndrome // *Annals of Gastroenterology.* 2007. 20 (4). P. 243–245.
13. Douglas K. Rex. Add Parasites to the Causes of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome // *Gut.* 2012. Feb. 61. P. 214.
14. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* 2006. 130. P. 1480–1491.
15. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C. Distinctive histological patterns of chronic inflammatory cells in rectal biopsies of patients with different clinical subtypes of IBS // *Gastroenterology.* 2002. 122 (Suppl 1). P. 60.
16. Neal K.R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome:

- postal survey of patients // *BMJ*. 1997. 314. P. 779–782.
17. *Borgaonkar M. R., Ford D. C., Marshall J. K.* et al. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection // *Dig Dis Sci*. 2006. 51. P. 1026–1032.
 18. *Gwee K. A., Collins S. M., Read N. W.* et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome // *Gut*. 2003. 52. P. 523–526.
 19. *Marshall J. K., Thabane M., Garg A. X.* et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario // *Aliment Pharmacol Ther*. 2004. 20. P. 1317–1322.
 20. *Wang L. H., Fang X. C., Pan G. Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut*. 2004. 53. P. 1096–1101.
 21. *Villani A., Lemire M., Thabane M.* Genetic risk factors for post-infectious IBS in the E. coli 0157: H7 outbreak in Walkerton (Canada) in 2000 // *Gastroenterology*. 2008. 134. A122.
 22. *Zanini B.* Norovirus gastroenteritis may lead to post-infectious IBS // *Am J Gastroenterol*. 2012. doi:10. P. 1038.
 23. *Van der Veek P. P., Van den Berg M., de Kroon Y. E.* Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2005. 100. P. 2510–2516.
 24. *Dunlop S. P., Jenkins D., Spiller R. C.* Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2003. 98. P. 1578–1583.
 25. *Dunlop S. P., Coleman N. S., Blackshaw E.* et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. 3. P. 349–357.
 26. *Adam B Liebrechts T., Gschossmann J. M.* et al. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model // *Pain*. 2006. 123. P. 179–186.
 27. *Rogers J., Henry M. M., Misiewicz J. J.* Increased segmental activity and intraluminal pressures in the sigmoid colon of patients with the irritable bowel syndrome // *Gut*. 1989. 30. P. 634–641.
 28. *Ritchie J.* Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome // *Gut*. 1973. 14. P. 125–132.
 29. *Marshall J. K., Thabane M., Garg A. X.* et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery // *Gastroenterology*. 2006. 131. P. 445–450.
 30. *Neal K. R., Hebden J., Spiller R.* Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients // *BMJ*. 1997. 314. P. 779–782.
 31. *Wang L. H., Fang X. C., Pan G. Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut*. 2004. 53. P. 1096–1101.
 32. *Connor B. A.* Sequelae of traveler's diarrhea: focus on postinfectious irritable bowel syndrome // *Clin Infect Dis*. 2005. 41 (suppl 8). S. 577–S586.
 33. *Sykes M. A., Blanchard E. B., Lackner J.* et al. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model // *J Behav Med*. 2003. 26. P. 361–372.
 34. *Parry S. D., Stansfield R., Jelley D.* et al. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study // *Am J Gastroenterol*. 2003. 98. P. 1970–1975.
 35. *Spence M. J., Moss-Morris R.* The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis // *Gut*. 2007. 56. P. 1066–1071.
 36. *Dunlop S. P., Jenkins D., Neal K. R., Spiller R. C.* Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS // *Gastroenterology*. 2003. 125. P. 1651–1659.
 37. *Gwee K. A., Leong Y. L., Graham C.* et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction // *Gut*. 1999. 44. P. 400–406.
 38. *Quigley E., Fried M., Gwee K. A.* et al. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Синдром раздраженного кишечника: глобальные перспективы. 20 апреля 2009. <http://www.worldgastroenterology>.
 39. *Tuteja A. K., Talley N. J., Gelman S. S.* et al. Development of functional diarrhea, constipation, irritable bowel syndrome, and dyspepsia during and after traveling outside the USA // *Dig Dis Sci*. 2008. 53. P. 271–276.
 40. *Neal K. R., Hebden J., Spiller R.* Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients // *BMJ*. 1997; 314: 779–782.
 41. *Dunlop S. P., Jenkins D., Spiller R. C.* Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004. 16. P. 1011–1015.
 42. *Thabane M., Kottachchi D. T., Marshall J. K.* Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007. Aug. 15. 26 (4). P. 535–544.
 43. *Herbert L. DuPont.* Postinfectious Irritable Bowel Syndrome: Clinical Aspects, Pathophysiology, and Treatment // *Practical Gastroenterology*. 2007. Volume XXXI. Issue 9. P. 18–24.
 44. *Baker D. E.* Loperamide: a pharmacological review // *Rev Gastroenterol Disord*. 2007. 7 (suppl 3). S. 11–S18.
 45. *Viera J. A., Hoag S., Shaughnessy J.* Management of Irritable Bowel Syndrome // *Am Fam Physician*. 2002. Nov. 15. 66 (10). P. 1867–1875.
 46. *Sharara A. I., Aoun E., Abdul-Baki H.* et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence // *Am J Gastroenterol*. 2006. 101. P. 326–333.
 47. *Pimentel M., Park S., Mirocha J.* et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial // *Ann Intern Med*. 2006. 145. P. 557–563.
 48. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (Clinical guideline; no. 61). 2008, Feb. 881 p.
 49. *Ford A. C., Talley N. J., Spiegel M. R.* et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2008. 337. 2313.
 50. *Quarero A. O., Meineche-Schmidt V., Muris J.* et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005 (2). CD003460.
 51. *Wesdorp I.* The central role of Ca⁺⁺ as mediator of gastrointestinal motility. In: Calcium antagonism & Gastrointestinal motility // *Experta Medica*. 1989. P. 20–27.
 52. *McCallum R. W.* The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract. In: Calcium antagonism & Gastrointestinal motility // *Experta Medica*. 1989. P. 28–31.
 53. *Guslandi M.* The clinical pharmacological profile of pinaverium bromide // *Minerva Med*. 1994. Apr. 85 (4). P. 179–85.
 54. *Wittmann T., Feher A., Rosztoczy A., Janosi J.* Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome // *Orv Hetil*. 1999. Feb 28. 140 (9). P. 469–73.
 55. *Awad R. A., Cordova V. H., Dibildox M.* et al. Reduction of post-prandial motility by pinaverium bromide a calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract in patients with irritable bowel syndrome // *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1997. 27 (4). P. 247–51.
 56. *Christen M. O.* Action of pinaverium bromide, a calcium-antagonist, on gastrointestinal motility disorders // *General Pharmacology: The Vascular System*. 1990 V. 21. Issue 6. P. 821–825.

Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия

В. М. Махов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, жировая дистрофия, алкогольный гепатит, цирроз печени, мужчины, дистрофия гепатоцитов, свободные жирные кислоты, перекисное окисление липидов, абстинентный синдром, ожирение, инсулинорезистентность, диета, эссенциальные фосфолипиды.

Алкогольная болезнь печени (АБП) — это различные морфологические формы поражения печени, возникающие при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя и обусловленные этим клинические проявления. Выделяют три основных формы АБП — жировая дистрофия, алкогольный гепатит и цирроз печени.

О распространенности АБП можно судить по статистическим данным, которые отражают размер среднестатистического ежегодного употребления алкоголя и масштаб медицинских последствий. Эксперты полагают, что в России 13,5 млн человек больны алкоголизмом, алкогольными психозами и другими тяжелыми болезнями, вызванными последствиями алкогольной интоксикации. Употребляет алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста [1].

Известно, что в России высокий уровень среднестатистического потребления алкоголя сочетается с положительной алкогольной установкой, традициями, «северным типом употребления» (крепкие напитки, большие дозы), низким качеством алкоголя. Алкоголизация населения в РФ — тяжелая социальная и медицинская проблема [2, 3].

Так, среди госпитализированных в возрасте 20–59 лет хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) выявлена в 27,0–46,6% [2, 4]. Среди пациентов, госпитализированных по поводу патологии печени и заболевания желудочно-кишечного тракта, количество лиц с ХАИ значительно выше.

Как видно из табл., прослежена прямая зависимость характера поражения печени от дозы ежедневно употребляе-

Оценка гепатотоксичности количества ежедневного потребления алкоголя взрослым мужским населением [6]

Таблица

Уровень потребления	Ежедневные дозы алкоголя (г)	Характер поражения печени
Относительно безопасный	Менее 30	Отсутствует
Рискованный	30–60	Стеатоз
Опасный	60–80	Стеатогепатит
Очень опасный	80–160	Цирроз у 6–8%
Циррогенный	160 и более	Цирроз у 9–15%

мого алкоголя [5]. Следует отметить, что тип напитка значения не имеет, важным является количество спирта [5, 6].

Проблема патологии печени, вызванной алкоголем, является актуальной и для Европы, и для Северной Америки. Этой проблеме было уделено значительное внимание на 47 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the study of the liver, EASL) (Барселона, апрель 2012 г.). В рамках конгресса двухдневная программа последипломного образования была посвящена алкогольной болезни печени [14].

Было отмечено, что алкоголь является главной причиной печеночной патологии в Европе, при этом был констатирован преобладающий рост заболеваний печени алкогольного генеза в Восточной Европе, хотя подобная динамика наблюдается и в таких странах, как Великобритания, Ирландия и Финляндия. Прослежена четкая и прямая корреляция количества потребленного этанола и смертности от болезней печени в каждой стране Европейского Союза.

Обращено также внимание на связь типа потребления и характер поражения печени. Весьма негативную оценку получил такой тип употребления, как «кутежное» (too much too fast), т. е. 5 и более доз для мужчин за 2 часа [7].

В России ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, а вклад алко-

голизма в общую смертность составляет от 11,9 до 23,4% [1]. АБП отличает высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации [8].

При АБП самым частым проявлением поражения печени является жировая дистрофия печени (ЖДП) — патология, вызванная нарушением метаболизма липидов в гепатоците, приводящим к накоплению жира в печени. При этом количество жира, главным образом триглицеридов, составляет более 5% сухого вещества органа [9, 10]. ЖДП определяют также как стеатоз печени, гепатостеатоз, жировой гепатоз, жирная печень (fat liver).

Гистологическое исследование позволяет диагностировать ЖДП при выявлении гепатоцитов, в цитоплазме которых имеются жировые включения — крупнокапельные или мелкокапельные. При крупнокапельной ЖДП размер жировых вакуолей превышает или соответствует диаметру ядра клетки. Как правило, такие гепатоциты расположены в третьей и второй зоне [1, 9].

ЖДП по степени жировой инфильтрации подразделяют на незначительную, умеренную и выраженную. Более точная градация: 1+ — менее 25% гепатоцитов содержат жир, 2+ — 25–50% гепатоцитов содержат жир, 3+ — 50–75% и 4+ — 75% и более гепатоцитов. При мелкокапельном стеатозе

в гепатоците выявляют большое количество мелких жировых капель, ядро остается в центре. Считается, что накопление микровезикул связано с большим поражением митохондрий и более активным синтезом липидов [9].

При стеатозе печени часто отмечается анизокариоз, когда ядра гепатоцитов в периферической зоне имеют разную форму и размеры. Синусы обычно расширены, и в их просвете встречаются нейтрофилы. Подчеркивается, что ЖДП не сопровождается воспалительной инфильтрацией портальных трактов [1, 11].

Изначально ЖДП была выявлена и тщательно изучена у лиц, длительно и регулярно употреблявших алкоголь в гепатотоксических дозах. Определены механизмы накопления липидов в гепатоцитах, показано, что эти механизмы тесно связаны и обусловлены метаболизмом алкоголя в организме.

Перорально поступивший алкоголь окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ), 10–15% алкоголя окисляется в слизистой желудка, 80–85% — в печени, 5% выделяется с мочой в неизменном виде. Ацетальдегид, образовавшийся в цитозоле, весьма токсичен. Его патогенный эффект зависит от количества образовавшегося ацетальдегида, что обусловлено в первую очередь объемом поступившего алкоголя и скоростью его окисления. Темп окисления этанола прямо связан с активностью имеющихся у индивидуума изоферментов АДГ. Количество находящегося в печени ацетальдегида зависит как от темпа его образования, так и от скорости дальнейшего метаболизма. Ацетальдегид при участии альдегиддегидрогеназы (АлдДГ) трансформируется в ацетил-КоА, далее либо в ацетат, с последующим метаболизмом до углекислого газа и воды, либо, включаясь в цикл лимонной кислоты, трансформируется в другие соединения, в том числе и жирные кислоты. Эффективность АлдДГ во многом определяется преобладанием изоформы фермента с разной активностью [2].

Таким образом, личная и, как выяснилось, даже этническая устойчивость к алкоголю, т.е. степень его токсичности, в значительной мере обусловлена совокупным эффектом активности изоферментов АДГ и АлдДГ, т.е. суммарным эффектом первого и второго этапов метаболизма этанола. Количество и длительность действия ацетальдегида во многом определя-

ют и форму алкогольной патологии, и скорость прогрессирования патологического процесса в печени [2].

ЖДП не является застывшей структурой. Прекращение приема алкоголя без воздействия других гепатотоксических факторов приводит к полной морфологической нормализации гепатоцита.

При продолжающейся алкоголизации следующим этапом прогрессирования алкогольного повреждения печени является алкогольный гепатит, когда при микроскопическом исследовании печени выявляют некроз гепатоцитов. Особенностью некроза гепатоцитов на фоне ЖДП является формирование мелких гранул либо из одних макрофагов, либо, что чаще, инфильтрат носит смешанный характер. Этот вариант определяют как «липогранулема». Внутريدольковые некрозы и липогранулемы рассматривают как первые признаки стеатогепатита, а нарастание их количества и увеличение размера как усиление активности и ухудшение прогноза [1].

При алкогольном гепатите также наблюдают баллонную дистрофию гепатоцитов. Считается, что баллонная дистрофия вызвана задержкой воды в гепатоците и нарушением функциональной способности микротрубочек, в частности, способности осуществлять экскрецию белков [9, 12, 13].

Всегда внимание при алкогольном гепатите привлекают тельца Мэллори (алкогольный гиалин). Тельца Мэллори при окраске гематоксилином и эозином являются собой пурпурно-красные включения в цитоплазме гепатоцита. Они образованы скоплением органелл, промежуточных филаментов и состоят из цитокератиновых белков. Выявление алкогольного гиалина говорит о разрушении гепатоцита [9, 12, 13].

При алкогольном гепатите в зоне III выявляют склерозирующий гиалиновый некроз — максимальное скопление коллагена, волокна которого расположены перисинусоидально и окружают гепатоциты. Алкогольный гепатит рассматривают как предшественник алкогольного цирроза.

Патогенез накопления триглицеридов в печени при жировой дистрофии любой этиологии включает следующие основные звенья [4]:

- увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК);
- повышение синтеза липидов в митохондриях гепатоцитов;

- снижение активности бета-окисления липидов в митохондриях гепатоцитов;
- замедление элиминации триглицеридов (ТГ) из печени.

В генезе каждой этиологической формы ЖДП имеется преобладание отдельных из основных механизмов. Алкоголь в ткани печени как органический растворитель может повреждать мембраны клеток и митохондрий, но ведущим фактором развития алкогольной ЖДП (АЖДП) считают высокую и длительную концентрацию в ткани печени ацетальдегида и ассоциированное с этим высокое содержание НАДН. При этом интенсифицируется периферический липолиз и повышается захват печенью жирных кислот. При воздействии ацетальдегида увеличивается синтез ТГ в митохондриях печени, снижается бета-окисление жирных кислот, а также формирование липопротеинов и их выход из печени. Увеличение в гепатоците количества и размеров жировых включений приводит к фатальному нарушению метаболизма печеночной клетки и ее гибели, т.е. к стеатонекрозу [1, 9, 10].

Стеатонекроз при алкогольной интоксикации (АИ) является одним из пусковых механизмов развития алкогольного стеатогепатита (АСГ). В генезе АСГ участвуют и другие последствия токсических эффектов ацетальдегида. Основным звеном служит запуск при его участии перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ приводит к увеличению потребности в кислороде в печеночной дольке, развитию гипоксии, особенно в центролобулярной зоне, что приводит к дальнейшему некрозу гепатоцитов. Наблюдается также истощение содержания глутатиона. Важным в понимании патогенеза является эффект связывания ацетальдегида с фосфолипидами, что приводит к разрушению клеточной мембраны и мембран митохондрий. Ацетальдегид сенсibiliзирует Т-клетки, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, повреждает микротрубочки цитоскелета и нарушает репаративные процессы в ядре гепатоцита.

Жировая и баллонная дистрофия сопровождается увеличением объема гепатоцитов, повышением внутриклеточного давления. Ацетальдегид увеличивает экспрессию гена коллагена, активизирует клетки. И это, суммируясь с воспалительными последствиями некроза гепатоцитов, является основой развития фиброза и цирроза печени.

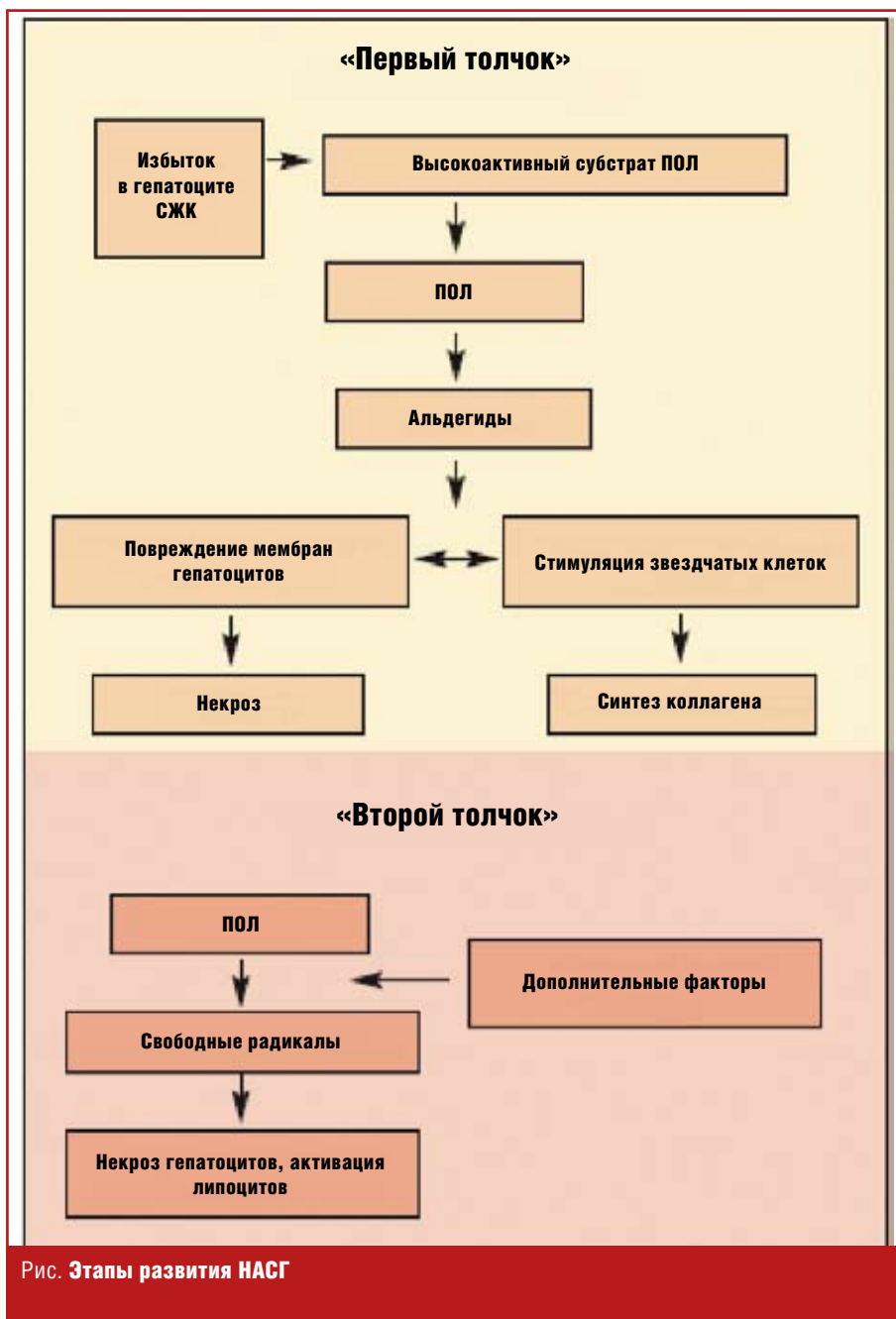


Рис. Этапы развития НАСГ

Можно предположить, что на фоне истощения антиоксидантной защиты при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) «толчком» к «оксидантному стрессу» может служить алкогольный эксцесс, особенно с употреблением жирной пищи.

При исследовании печени лиц, не злоупотреблявших алкоголем, в 1980 г. Ludwig J. и соавт. [15] обнаружили гистологическую картину, идентичную алкогольному гепатиту. Динамика этого этиологического варианта патологии печени, получившего название «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), аналогична алкогольному: ЖДП (неалкогольный стеатоз) — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) —

цирроз печени. Критериями диагноза НАЖБП являются [16]:

- данные пункционной биопсии: жировая дистрофия печени или воспалительные изменения, сходные с алкогольным гепатитом;
- отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах;
- отсутствие другой патологии печени.

Эпидемиологическое соотношение АБП/НАЖБП составляет 10–15:1. При пункционной биопсии по поводу диффузной патологии печени НАСГ обнаружен в 7–9% [17].

В России в 2007 г. была проведена скрининговая программа по выявлению распространенности НАЖБП

и определению факторов риска развития заболевания. В эту программу были включены все пациенты в возрасте 18–80 лет, приходившие на прием к терапевтам поликлиник независимо от причины обращения (с явными признаками заболевания печени или с отсутствием таковых).

При обследовании 30787 пациентов в поликлинике НАЖБП была отмечена у 26,1% пациентов. В этой группе стеатоз определен в 79,9%, НАСГ — у 17,1%, цирроз печени — у 3% [18].

В патогенезе НАЖБП традиционно рассматривают два этапа — два «толчка» (рис.). Первый обусловлен нарушением углеводного и липидного обмена. При этом отмечают высокую роль инсулинорезистентности в генезе НАЖБП и НАСГ. Отмечено, что НАЖБП весьма часто сопровождается метаболическим синдромом (МС), при котором инсулинорезистентность является ведущим звеном [19, 20].

В соответствии с этапами патогенеза выделяют первичную и вторичную НАЖБП. При первичной НАЖБП, когда этиологическими факторами являются ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемии, выявляют высокое содержание ТГ, липопротеинов и СЖК в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови, гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС, является патогенетическим фактором, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает бета-окисление СЖК и эвакуацию липидов из печени. Такой патогенез соответствует первичному варианту НАЖБП.

Предполагается, что «первым толчком» при первичном варианте НАСГ является накопление СЖК в гепатоците. СЖК являются высокореактивным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Этот процесс с образованием активных радикалов приводит к повреждению митохондрий и клеточных мембран (рис. 1).

Возникло понимание, что только избыточное накопление в печени СЖК является необходимым, но недостаточным для возникновения «оксидантного стресса». Сформулировалось представление о «втором толчке», приводящем к НАСГ. Индукторами, дополнительными факторами «второго толчка» рассматривают воздействие лекарств, дефицит в пище антиоксидантов, гормональный дисбаланс. Со «вторым

толчком» возникло положение о вторичном варианте НАЖБП.

Список заболеваний и ситуаций, при котором возникают «вторичные» НАЖБП и НАСГ, весьма широк и включает: синдром нарушенного всасывания, особенно при операциях по поводу ожирения, интенсивное снижение массы тела, длительное, несбалансированное парентеральное питание, болезни накопления [17].

Определены также лекарства, прием которых весьма часто сопровождается развитием НАСГ, это — амиодарон, глюкокортикостероиды, тетрациклин, НПВП, метотрексат, синтетические эстрогены, тамоксифен.

Показано, что тетрациклин снижает скорость бета-окисления СЖК. Амиодарон угнетает процесс бета-окисления и способствует образованию активных кислородных радикалов, он также подавляет лизосомальный метаболизм липидов. Эстрогены снижают бета-окисление, влияя на функцию и структуру митохондрий [17].

Таким образом, прослеживается общность звеньев патогенеза АБП и НАЖБП, это прежде всего активация ПОЛ, окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена.

Также можно предположить «перекрест» предрасполагающих факторов ожирения, инсулинорезистентности, гиперлипидемии, нарушения кишечного пищеварения.

Патология пищеварения, приводящая к НАСГ, сопровождается снижением поступления в печень метионина, холина, участвующих в метаболизме липидов, а также снижением уровня антиоксидантов.

В клинической картине АЖБП значительную роль играют системные, полиорганные последствия ХАИ. При этом органические последствия ХАИ, такие как хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, хронический атрофический гастрит, приводят к мальабсорбции, что при вторичной НАЖБП является этиологическим фактором. Алкогольный энтерит, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке могут быть причиной эндотоксемии.

Как общий фактор можно рассматривать и нарушение пищевого поведения. Известно, что у трети больных АЖБП отмечают повышенный индекс массы

тела (ИМТ) [21]. Это объяснимо добавочными алкогольными калориями (1,0 г этанола — 7 ккал), стимулированием кислотопродукции алкоголем, приводящим к повышению аппетита, острые закуски, неконтролируемое потребление пищи с избытком животных жиров. При «голодном» пьянстве возникает дефицит белков, ненасыщенных жирных кислот, антиоксидантов, витаминов.

Можно отметить еще несколько схожих позиций при анализе звеньев патогенеза АЖБП и НАЖБП.

При ХАИ отмечено нарушение липидного обмена, проявляющееся в повышении в крови содержания ТГ и холестерина. Прослежена связь «пикового» повышения с алкогольным эксцессом и алкогольным абстинентным синдромом (ААС) [21].

Исследование уровня инсулина в крови при алкоголизме продемонстрировало его повышение, степень повышения четко была ассоциирована с характером поражения: так, если в контрольной группе уровень иммунореактивного инсулина натощак был $13,8 \pm 1,2$, то при ЖДП — $24,85 \pm 3$ ($p \leq 0,05$), а при алкогольном гепатите $44,8 \pm 9,7$ ($p \leq 0,05$). Выявлено, что при алкогольной болезни у лиц с повышенной массой тела ИМТ был существенно повышен. Исследование С-пептида подтвердило наличие гиперинсулинизма при АЖБП и АСГ [22].

Одно из перспективных направлений представляет изучение характера питания, ожирения и инсулинорезистентности как факторов, предрасполагающих к проявлению токсических свойств этанола.

Избыточное общее развитие жировой ткани может способствовать развитию и прогрессированию АБП вследствие высокого уровня продукции в ней свободных радикалов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и профиброгенных веществ (ангиотензина II, катехоламинов, нейропептида Y и лептина).

Одним из критериев диагноза НАСГ является: отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. идентификация НАСГ основана на определении негепатотоксичной дозы [15, 16, 23]. Идеальным было бы включить в критерии НАСГ позицию «исключение употребления алкоголя». Но это невозможно.

Следует учитывать при уточнении количества употребленного алкоголя, что больные склонны уменьшать в диалоге с врачом дозу выпитого.

В анамнезе следует выявить, что доза употребленного оказывается больше планируемой, что имеется постоянное желание выпить, прослеживается безуспешность осуществления отказа от приема алкоголя даже в неподходящих ситуациях. Особого внимания заслуживают дефекты социальной и профессиональной деятельности, изменение толерантности, похмельный синдром.

При дифференциальном диагнозе с НАЖБП следует обратить внимание на: расширение сосудов носа, инъекцированность склер, эритему ладоней, а также увеличение околушных желез, геникомастию, контрактуру Дюпюитрена.

Объективными маркерами ХАИ служат результаты лабораторных исследований:

- повышение активности в крови гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ);
- повышение содержания в крови IgA;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), превышающей активность аланинаминотрансферазы (АЛТ);
- повышение содержания в крови трансферрина.

Основной результат, позволяющий при физическом исследовании объективизировать предположение о патологии печени, — обнаружение гепатомегалии и значительно реже спленомегалии. На практике гепатомегалию обычно выявляют в следующих ситуациях: выявлении «факторов риска» АЖБП и НАЖБП, при жалобах и анамнезе, позволяющих предположить патологию печени, при «патологических» биохимических исследованиях, нередко гепатомегалию выявляют случайно — при УЗИ.

При НАЖБП и АЖБП пациенты чаще предъявляют жалобы, обусловленные сопутствующей патологией, т.к. сами НАЖБП и АЖБП не имеют специфических клинических признаков. Следует отметить, что в группах больных НАСГ и АСГ имеется различие в излагаемых жалобах и клинических данных. Пациенты с АСГ реже испытывают боли в правом подреберье (или меньше жалуются на них). Известно, что больные с алкогольной ассоциированной патологией отличаются такой особенностью: боли у них менее выражены, это эффект обезболивающего, антидепрессивного, эйфорирующего действия алкоголя и след-

ствии вызванной алкоголем висцеральной полинейропатии. Астенические жалобы встречаются чаще у лиц с АСГ.

При АЖБП могут быть жалобы, входящие в «синдром выходного дня», когда в понедельник (после употребления алкоголя в пятницу и субботу) имеет место астенический синдром и синдромы желудочной и кишечной диспепсии. При НАЖДП пациенты предъявляют жалобы, обусловленные чаще всего дискинезией желчного пузыря, и жалобы, характерные для функциональной желудочной диспепсии по варианту либо синдрома эпигастральной боли, либо постпрандиального дистресс-синдрома.

При АСГ чаще наблюдают симптомы кишечной диспепсии. При НАСГ чаще отмечали признаки «вовлечения» желчного пузыря. Лабораторные показатели цитолиза при НАСГ отражают выраженность активности гепатита. «Точку» в диагнозе ставит пункционная биопсия печени. Она позволяет определить этиологию, степень активности, выраженность фиброза, верифицировать цирроз, оценить эффективность лечения.

Следует иметь в виду, что биопсия печени — инвазивное вмешательство с возможным развитием осложнений от незначительных (около 30% пациентов испытывают боль) до более тяжелых (включая смертность примерно в 0,03% случаев). Кроме того, боль в месте прокола и побочные эффекты анестезии заставляют до 1/3 больных избегать биопсии, что приводит к замедлению принятия решения о начале противовирусной терапии и о продлении сроков госпитализации [40].

В связи с этим повышается значение неинвазивных методов оценки структурного состояния печени. Обязательным является ультразвуковое исследование (УЗИ). В настоящее время УЗИ помимо размеров, структуры, характера паренхимы, с применением специальной аппаратуры позволяет определить степень жировой инфильтрации и фиброза. Выделяют четыре основных ультразвуковых признака стеатоза печени [16]:

- дистальное затухание эхосигнала;
- диффузная гиперэхогенность паренхимы печени («яркая печень»);
- увеличение эхогенности печени по сравнению с почками;
- нечеткость сосудистого рисунка.

В практику входят методы неинвазивной оценки степени фиброза — эластография, диагностические шкалы.

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ зависят от времени, прошедшего с момента употребления алкоголя, но выше уровень ГГТ при АСГ заметно выше, чем при НАСГ. Это объясняет гистологические проявления каналикулярного холестаза в центролобулярной зоне.

Течение и прогноз и НАСГ, и АСГ во многом определяет наличие общих факторов прогрессирования, таких как: высокая степень ожирения, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, высокая активность печеночных ферментов крови, пожилой возраст, неполноценность питания. Сочетание этиологических факторов АБП и НАЖБП определено как коморбидность [24]. Запрет приема алкоголя считается обязательным при лечении НАЖБП.

Отмечено, что за 10 лет прогрессирование НАСГ с развитием фиброза и цирроза печени происходит у 10% больных [24]. Прогрессирование АСГ зависит от длительности ХАИ, количества употребляемого алкоголя, типа употребления, характера питания. Прогноз при АСГ значительно хуже, так, при НАСГ 10-летняя выживаемость 59%, а при АСГ — 15% [10].

Общие звенья патогенеза позволяют обсуждать и общие позиции в подходах к лечению АБП и НАЖБП.

Поскольку ожирение и инсулинорезистентность — главные факторы развития НАЖДП и НАСГ, основной задачей немедикаментозной терапии является уменьшение калорий в диете за счет главным образом жиров и углеводов, увеличение физической нагрузки. Снижение массы тела индивидуализированно. Общие принципы — снижение массы тела медленное (1,5–2 кг в месяц), резко ограничивают прием простых углеводов, насыщенных жиров. Диета должна включать достаточное количество пищевых растительных волокон (30–40 г/сут), целесообразно использовать пшеничные отруби, семя льна.

Известно, что соблюдают рекомендации отказа от алкоголя не более 1/3 пациентов. Лечение алкогольной болезни печени включает следующее: отказ от алкоголя, увеличение белка в диете (1,0–1,5 г/кг), увеличение ненасыщенных жирных кислот, применение эссенциальных фосфолипидов, применение средств растительного происхождения, содержащих флавоноиды, препаратов урсодезоксихолевой кислоты, адеметионин, колхицин.

Отказ от приема алкоголя — важный фактор лечения. Считается, что 1/3 снижает дозу спиртного, а 1/3 продолжает употреблять в привычном объеме. Прекращают пить, как правило, лица с невысокой толерантностью, с отсутствием или слабым синдромом похмелья, мнительные (кодирование!) и лица с высоким социальным статусом.

Применение эссенциальных фосфолипидов на фоне снижения дозы алкоголя, но при продолжении приема в среднем 40 г этанола ежедневно уменьшило темп образования фиброза у пациентов по сравнению с получавшими плацебо [25].

При АСГ и НАСГ существуют общие факторы, влияющие на стеатоз печени. Это прежде всего несбалансированный рацион питания. Около трети лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеют избыток массы тела, что в первую очередь обусловлено повышением аппетита при стимуляции кислотопродукции алкоголем, снижением контроля за рационом и высокоэнергетической ценности алкоголя (1 г этанола = 7 ккал). Другая категория, входящая в группу «голодного пьянства», имеет дефицит массы тела и рацион без белка и витаминов.

Для достижения снижения веса применяют ингибиторы панкреатической и желудочной липазы, средства, повышающие чувство насыщения, увеличивающие чувствительность к инсулину.

С большой осторожностью следует относиться к назначению препаратов, направленных на устранение гипертриглицеридемии и дислипидемии. Важным является использование препаратов с гепатопротективным и антиоксидантным эффектом.

В терапии НАЖБП используют эссенциальные фосфолипиды, альфалиповую кислоту, адеметионин, флавоноиды, урсодезоксихолиевую кислоту, витамин Е, витамин С.

Важнейшим патогенетически обоснованным, хорошо себя зарекомендовавшим средством, направленным на терапию основных повреждающих звеньев, являются эссенциальные фосфолипиды.

Эссенциальные фосфолипиды это фосфатидилхолин, в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом линолевая (около 70%), а также линоленовая и олеиновая. Фосфатидилхолин, содержащий столь большое количество полиненасыщенных жирных кислот, также обо-

значают термином «полиенилфосфатидилхолин» (polyenylphosphatidilcholine, PPC). Здоровый человек получает полиненасыщенные жирные кислоты с пищей, главным образом из растительных масел. В промышленных целях для создания лекарственных препаратов PPC экстрагируют из соевых бобов. В составе PPC имеет главное значение и составляет 50% 1,2-дидолеоилфосфатидилхолин (DLPC). Именно это вещество обладает наиболее высокой биодоступностью и выступает как активный ингредиент лекарственных препаратов эссенциальных фосфолипидов [26].

Механизм их действия многогранен и складывается из нескольких основных компонентов, таких как [27]:

- мембранопротективное действие: поддержание нормальной текучести и репарации мембран гепатоцитов за счет восстановления их фосфолипидного состава путем встраивания экзогенных молекул фосфолипидов в поврежденные клеточные мембраны;
- антиоксидантный эффект: уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения окисления липидов в гепатоцитах;
- подавление процессов воспаления и фиброобразования в паренхиме печени посредством уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа и интерлейкин ИЛ-1-бета);
- защита митохондриальных и митохондриальных ферментов от повреждения;
- усиление детоксикационного, экскреторного и обменного потенциала гепатоцитов;
- антифибротический эффект: препятствие развитию фиброза и ускорение его обратного развития за счет замедления синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, а также подавления трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты.

Также в механизме лечебного эффекта эссенциальных фосфолипидов рассматривают [31]:

- интенсификацию восстановления целостности мембраны гепатоцитов за счет усиления синтеза эндогенных фосфолипидов;
- активацию мембранных ферментов;
- уменьшение трансформации клеток Ито в миофибринобластоподобных клетках;

- снижение активности апоптоза;
- обратное развитие ЖДП;
- нормализацию системного липидного обмена.

Эссенциале® форте Н убедительно занимает ведущую позицию в группе гепатопротекторов. Препарат широко и успешно применяют во многих странах мира более 50 лет [28]. Эффективность и безопасность Эссенциале® форте Н продемонстрированы в большом количестве клинических исследований, в том числе, что важно, в двойных слепых. Производители генерических препаратов до настоящего времени аналогичных исследований не проводили [26]. Препарат Эссенциале® форте Н является наиболее изученным среди препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды.

Широкий патогенетический спектр лечебного действия, достоверные положительные результаты клинического применения позволили препарату Эссенциале® форте Н в течение более 30 лет являться в России ведущим гепатопротектором.

Позитивное влияние на метаболизм клеточных мембран и митохондрий, антиоксидантный эффект, нормализующее влияние на липидный обмен явилось залогом успешного применения Эссенциале® форте Н при АЖБП и НАЖБП, учитывая «перекрест» патогенеза [29–32]. Более того, доказано, что содержание фосфатидилхолина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению со здоровыми [43].

В работах, посвященных применению Эссенциале® форте Н при жировой дистрофии печени алкогольного и неалкогольного генеза, продемонстрировано уменьшение гепатомегалии и улучшение эхографической картины печени [33, 34].

Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование пациентов с гистологически доказанной жировой болезнью печени было проведено с участием 30 пациентов, разделенных на две группы по 15 человек. Первая группа получала Эссенциале® форте Н, вторая — плацебо. Длительность терапии составляла 6 месяцев. По результатам исследования было установлено значительное уменьшение размеров печени у пациентов, принимавших Эссенциале® форте Н, в отличие от группы пациентов, принимавших плацебо [44].

Терапия Эссенциале® форте Н при АСГ и НАСГ привела к достоверному снижению активности АЛТ, АСТ,

ГГТ, билирубина и, что очень важно, к улучшению гистологической картины, включая уменьшение элементов воспаления и отсутствие прогрессирования фиброза при сравнении с контролем [35, 36].

Эффективность препарата Эссенциале® форте Н при алкогольных поражениях печени была доказана в ряде исследований.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больных острым алкогольным гепатитом 53 пациента принимали Эссенциале® форте Н по 12 капсул/сут, 51 пациент получал плацебо в течение 2 лет. В ходе исследования была отмечена заметная тенденция к увеличению выживаемости в исследуемой группе по сравнению с плацебо (69% и 49% соответственно, $p = 0,11$) [42].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 40 пациентов с алкогольным жировым гепатозом: 20 больных принимали Эссенциале® форте Н по 2 капсулы 3 раза/сут в течение 12 нед, 20 больных — принимали плацебо. В результате терапии у больных 1-й группы, получавших Эссенциале® форте Н, отмечалось значимое снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТ и щелочной фосфатазы, билирубина [45].

Гепатопротекторное действие Эссенциале® форте Н явилось основанием эффективного применения препарата при лекарственных поражениях печени [37].

Успешный результат отмечен при сочетании НАЖБП с метаболическим синдромом, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений весьма высок, особенно у женщин в период менопаузы [38, 39].

Продолжительность применения препарата Эссенциале® форте Н (капсулы) не ограничена инструкцией [41]. Рекомендуются нами курс Эссенциале® форте Н состоит из введения 5–10 мл (1–2 ампулы) внутривенно в течение 10–15 дней и одновременно перорального приема по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды, далее следует принимать по 2 капсулы 3 раза/сут в течение 2–3 месяцев. Целесообразно проведение 2–3 курсов в год. Клинически значимых результатов можно добиться при длительном применении. Прием препарата может продолжаться 6–12 месяцев и более. Препарат хорошо переносится.

Таким образом, алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь

печени — это заболевания, в патогенезе которых много общего. В этом кроется объяснение тому факту, что неотъемлемым звеном терапии патологии печени токсического и метаболического генеза являются Эссенциале® форте Н является патогенетически обоснованным, высокоэффективным оригинальным средством. Эссенциале® форте Н — это препарат, который доказал свою эффективность при различных поражениях печени как во многих клинических исследованиях, так и повседневной практике. Во многом, отвечая современным требованиям к гепатопротекторам, Эссенциале® форте Н выгодно отличается от подавляющего числа других гепатопротекторов, представленных на российском рынке, благодаря чему его можно рекомендовать как гепатопротектор выбора в терапии алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. ■

Литература

1. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012, 1, с. 27–34.
2. Моисеев В. С. Проблемы диагностики и лечения алкоголь-ассоциированной патологии / Лекции для практикующих врачей. XI российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2004. С. 370–381.
3. Костюкевич О. И. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические последствия и аспекты патогенетической терапии // РМЖ. 2007, 2, с. 62–67.
4. Моисеев С. В. Поражение внутренних органов при алкогольной болезни // Врач. 2004, с. 15–18.
5. Хазанов А. И. Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. 2003, 2, с. 13–20.
6. Gronback M., Jeksen M. K., Lohansen D. et al. Intake of beer, wine and spirit and risk of heavy drinking and alcoholic cirrhosis // Biol. Res. 2004, vol. 37, № 2, p. 195–200.
7. Cortez-Pinto H. Increasing burden of alcoholic liver disease in Europe. Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. EASL the international liver congress. 2012, p. 11–16.
8. Махов В. М. Диагностика и лечение алкоголь-зависимой патологии органов пищеварения. М., 2005. 24 с.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук. Пер. с англ. под ред. З. Т. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар-Мед. 2002. 859 с.

10. Подымова С. Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // Consilium medicum: Экстра-выпуск. 2001, с. 3–5.
11. Павлов Ч., Золотаревский В. Б., Ивашкин В. Т. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологические исследования ее ткани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007, 1, с. 90–95.
12. Маер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. М.: Гэотар-Мед. 2004. С. 720.
13. Герок В., Блом Х. Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 199 с.
14. Bataller L., Hadengue A., Zoulim F. Alcoholic Liver Diseases. EASL Postgraduate Course. Barcelona. Spain. 18–19 April 2012. Электронная ссылка на 13 июля 2012: http://www.easl.eu/_events/the-international-liver-congress/the-international-liver-congress-2012.
15. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B. Ob Bv Nonalcoholic statohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin Proc. 1980; 55: 434, 8.
16. Полунина Т. Е., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012, 1, с. 35–40.
17. Вовк Е. И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? // РМЖ. 2011, 11, с. 1038–1046.
18. Дранкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // РМЖ. 2011, 28, с. 1717–1721.
19. Макалкин В. И. Метаболический синдром. М.: МИА, 2010. С. 142.
20. Larter C. Z., Farrell G. C. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat // J. Hepatol. 2006, 44, 253–261.
21. Захарченко В. М. Пищевое поведение, ожирение и алкоголь. Сборник материалов к 1-му Междисциплинарному научному конгрессу «Человек и алкоголь-2007». СПб: Реноме, 2007; 44–52.
22. Махов В. М., Гутель Е. П., Угрюмова Л. Н. Оценка гормонопродуцирующей функции поджелудочной железы при хроническом алкоголизме // Лабораторное дело. 1987, 1, с. 16–21.
23. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. 2000, 2, с. 41–45.
24. Seitz H. K. Alcohol consumption as a co-factor for other liver disease. Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. EASL the international liver congress. 2012, p. 121–130.
25. Шульпекова Ю. О. Алкогольная болезнь печени: опираясь на замечательные работы Чарльза С. Либера // РМЖ. 2010, 13, с. 815–818.
26. Schumacher K. Дилинолеилфосфатидил-холин — основной элемент

Эссенциале? // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2010, 8, с. 3–7.

27. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002, 2, с. 28–31.
28. Kurtz E. The essential phospholipids in hepatology — 50 years of experimental and clinical experiments // Gastroenter. 1991, vol. 29, suppl. 2, p. 7–13.
29. Буверов А. О., Ешай В. С., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол. 2008, № 1, с. 17–22.
30. Минушкин О. Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами // Consilium medicum. Экстра-выпуск. 2001, с. 9–11.
31. Подымова С. Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // Consilium medicum. Экстра-выпуск. 2001, с. 3–5.
32. Калинин А. В. Эссенциале форте Н — опыт применения препарата при алкогольной болезни печени // Consilium medicum. Экстра-выпуск. М., 2001.
33. Knichel F. // Med. Welt. 1977, vol. 30, p. 411–416.
34. Hazuka V., Ronbal K. // Elin Jer. 1987, vol. 123, p. 369–375.
35. Shuller-Perez A., Gonzales San Martin // Mel. Weet. 1985, vol. 36, p. 217–221.
36. Panos M. Z. et al. // Eur Gastroenterology. 1990, vol. 2, p. 351–355.
37. Байкова И. Е., Никитин И. Г. Лекарственное поражение печени // РМЖ. 2009, 1, с. 1–4.
38. Дранкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека. Гастроэнтерология/гепатология. 2010, 15, с. 1–5.
39. Дранкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Лечащий Врач. 2010, 2, с. 18–24.
40. Вельков В. В. Неинвазивные биомаркеры фиброза. До свиданья, биопсия? // Клинико-лабораторный консилиум. 2009; 30: 34–44.
41. Инструкция по медицинскому применению Эссенциале форте Н. Рег. Номер: П N011496/01–220911.
42. Panos M. Z. et al. // Eur Gastroenterology. 1990, vol. 2, p. 351–355.
43. Шульпекова Ю. О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП // РЖГГ. 2012; 1: 45–56.
44. Gonciarz P., Besser P., Lelek E., Gunderman K. J., Johannes K. J. Essentiale Fatty Liver Diabete_ Actualite Therapeutique, M. C. D. 1988; 17; 1: 61–65.
45. Schuller Perez A. Kontrollierte Studie mit mehrfach ungesattigtem Phosphatidylcholin im Vergleich zu Placebo bei alkoholischer Lebersteatose // Die MedizinischeWelt. 1985; 36, с. 517–210.

Эссенциале® форте Н



Рег. номер П N011496/01

RU.PCH.12.06.05

Реклама

Гепатопротектор тройного действия на основе ЭФЛ, обладающий:

- ◆ мембраностабилизирующим¹
- ◆ антиоксидантным²
- ◆ антифибротическим действием³

Действие подтверждено клиническими исследованиями^{4,5}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н

Регистрационный номер и дата: П N 011496/01-220911 **Торговое название:** Эссенциале® форте Н. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав.** В 1 капсуле содержатся: Активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% EFL — 300 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гепатопротекторное средство. Код АТХ: А05С. **Показания к применению.** Хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дегенерация печени различной этиологии, алкогольный гепатит, токсические поражения печени, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии, радиационный синдром. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость препарата. Детский возраст — до 12 лет. **Способ применения и дозы.** По 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема не ограничена. **Побочное действие:** Желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. **Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Мембраностабилизирующий эффект: 1) E. Kuntz, H.-D. Kuntz. //Hepatology, Principles and Practice, 3-d Edition, 2008. 2) E. Kuntz. The "essential" phospholipids in hepatology. Experimental and clinical experiences. // Progr. Hepatol. Pharmacol. 1995; 1:156-167. 3) P.M.Kidd. Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage. // "Alternative Medicine Review", 1996. Vol. 1, N4, p. 258-274

2. Антиоксидантный эффект: 1) Aleinik S.I., Lieber C.S., et al. Polyenylphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by restoring S-adenosylmethionine //Alcohol Alcoholism 2003; 38:208-212. 2) E. Baronna, G.A.Zeballos, et al. //Ethanol consumption increases nitric oxide production in rats, and its peroxynitrite-mediated toxicity is attenuated by polyenylphosphatidylcholine. //Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002; 26:853-859

3. Антифибротический эффект: 1) Charles S. Lieber, David G. Weiss, et al. //Veterans Affairs Cooperative Study of Polyenylphosphatidylcholine in Alcoholic Liver Disease. //Alcohol. Clin. Exp. Res., Vol 27, No11, 2003; pp 1765-1772. 2) Xiaoli Ma, Jingbo Zhao, Charles S. Lieber. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. // "Journal of Hepatology", 1996; 24; 604-613.

4. Szantova M. et al., Lekarsky obzor 1996, 45 (1), 11-14 ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS IN THE TREATMENT OF LIVER STEATOSIS.

5. Gonciarz Z. et al., Actualites therapeutiques., MCD 1988 - 17 #1. Randomised PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE BLIND TRIAL ON "ESSENTIAL" PHOSPHOLIPIDS IN THE TREATMENT OF FATTY LIVER ASSOCIATED WITH DIABETES.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
www.sanofi-aventis.ru

Инновационные пробиотики – ключ к управлению функциями нормальной кишечной микрофлоры

Э. П. Яковенко, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Лаврентьева

А. В. Яковенко, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: классификация пробиотиков, кишечная микрофлора, штамм бактерий, сложная экологическая система, специфические рецепторы, иммунологическая толерантность, взаимоотношения с макроорганизмом, устойчивость к антибиотикам, кишечные расстройства, антибиотикоассоциированная диарея, инновационные технологии, узконаправленный механизм действия.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при использовании в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина [1]. В состав пробиотиков входят многие штаммы нормальной кишечной микрофлоры, из которых наиболее часто используются *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus casei* и *paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus* [2, 3].

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать рядом важных свойств, позволяющих оказывать только положительный эффект на макроорганизм: оставаться резистентными к действию желчных кислот, соляной кислоте и панкреатическим ферментам и сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); обладать способностью к адгезии к кишечному эпителию; быстро размножаться и колонизировать кишечник; иметь натуральное происхождение и быть безопасными при применении у человека; обладать антагонизмом к патогенным и потенциально патогенным микроорганизмам; оказывать клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [4].

В связи с тем, что в состав большинства пробиотиков входят живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры, им присущи большинство свойств и функций последней. Известно, что микрофлора пищеварительного тракта представляет собой сложную экологическую систему, включающую наряду с кишечными бактериями, слизистые оболочки хозяина, компоненты пищи, вирусы, грибы. Основная масса микрофлоры фиксирована к специфическим рецепторам энтероцитов и колоноцитов слизистой оболочки (СО) ЖКТ, образуя микроколонии (мукозная микрофлора), и лишь незначительная часть ее находится в свободном состоянии в просвете кишки (внутрипросветная микрофлора). Состав кишечных бактерий каждого биотопа пищеварительного тракта является постоянным, что связано со способностью микроорганизмов фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки. В то же время в составе нормальной микробиоты кишки выявлены определенные индивидуальные различия, на основании которых выделены три варианта нормального состава кишечных бактерий, названные энтеротипами [5].

По функциональной активности кишечные бактерии разделяются на три категории: нейтральные микроорганизмы (например, *E. coli* spp.); потенциально патогенные микроорганизмы (например, *Bacteroides* spp.) и пробиотики, содействующие поддержанию здоровья макроорганизма и включающие определенные штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *E. coli* [6].

В организме человека нормальная микрофлора выполняет ряд важных функций. Так, кишечные бактерии участвуют в формировании колонизационной резистентности, в основе которой лежит способность нормальной микрофлоры ингибировать адгезию патогенных и факультативных бактерий к СО пищеварительного тракта за счет конкуренции за питательные вещества и рецепторы для адгезии, изменения pH, продукции «бактериоцинов» или других пептидов с противомикробной активностью и др. В общей сложности эти механизмы стабилизируют барьер слизистой, предотвращая прикрепление патогенов, их инвазию и транслокацию во внутреннюю среду макроорганизма [7].

Нормальная микрофлора синтезирует витамины (В₁, В₂, В₆, К, фолиевую, никотиновую кислоту и др.), участвует в процессах пищеварения и, в первую очередь, в гидролизе клетчатки. Компоненты пищи расщепляются широким спектром бактериальных полисахаридаз, гликозидаз, протеаз и пептидаз до олигомеров — глюкозы и аминокислот, которые, в свою очередь, ферментируются до короткоцепочных жирных кислот, органических кислот, водорода, углекислого газа и других продуктов. Конечные компоненты гидролиза пищевого химуса оказывают многообразное действие на функции кишечника. Микрофлора разрушает пищеварительные ферменты, различные стеролы и стероиды, включая холестерин, деконъюгированные желчные кислоты, андрогены и эстрогены. Учитывая, что три последних субстанции включаются в энтерогепатическую циркуляцию, разрушение их микрофлорой приводит к уменьшению в крови андрогенов и эстрогенов и повышению уровня холестерина. Бактериальная продукция D-лактата может приводить к накоплению в крови D-молочной кислоты, вызывающей развитие состояния, похожего на алкогольную интоксикацию [8, 9]. Чрезвычайно важной функцией нормальной кишечной микрофлоры является участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также создание иммунологической толерантности макроорганизма [10].

Для восстановления микрофлоры кишечника и повышения защитных свойств слизистых оболочек, а также для купирования и предупреждения развития аллергических и других иммунологических реакций используются пробиотики. Пробиотические бактерии проявляют свою активность на трех уровнях организма [11]. На первом уровне (взаимодействие микроб–микроб) пробиотические бактерии

ингибируют жизнедеятельность патогенных и потенциально патогенных штаммов в результате конкуренции за питательные вещества, а также способности продуцировать «бактериоцины» и другие субстраты с противомикробной активностью. На втором уровне (взаимодействие микроб–эпителий пищеварительного тракта) бактерии, входящие в состав пробиотиков, препятствуют адгезии или вытесняют из рецепторов для адгезии патогенную или потенциально патогенную микрофлору, что обеспечивает колонизационную резистентность и повышает барьерную функцию СО, препятствуя транслокации кишечных бактерий во внутреннюю среду макроорганизма. Чрезвычайно важным механизмом действия пробиотиков (третий уровень: взаимодействие микроб–иммунная система) является участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование иммунологической толерантности макроорганизма. Известно, что слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта обладает собственной лимфоидной тканью и относится к одному из независимых компонентов иммунной системы, известной как ассоциированная с желудочно-кишечным трактом лимфоидная ткань (gut associated lymphoid tissue — GALT). При нормальном ее функционировании растворимые бактериальные субстраты и частички, размером до 150 мкм, а также бактерии проникают в GALT двумя путями: в результате персорбции и за счет их транспортировки специальными М-клетками, расположенными в СО кишки в зоне лимфоидных фолликулов. В дальнейшем они вступают в контакт с образующими рецепторами эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, главным образом, с Toll-подобными рецепторами (TLR — Toll-like receptors), распознающими экзогенные и эндогенные чужеродные субстанции. В результате, посредством цепи последовательных биологических сигналов, включается продукция широкого спектра медиаторов: провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, регуляторных пептидов процессов регенерации и апоптозов и др. [12, 13]. Бактериальные антигены в начале презентуются Т-хелперам (CD4) и макрофагам, которые инициируют синтез провоспалительных цитокинов. Последние одновременно с антигенами активируют незрелые В-лимфоциты с последующим созреванием и миграцией их из стенки кишки в лимфу, лимфатические узлы, селезенку, в которых происходит их активная пролиферация, созревание и трансформация в плазматические клетки, синтезирующие секреторный IgA (sIgA). В дальнейшем зрелые лимфоциты и плазматические клетки из лимфоидной ткани поступают в кровь и расселяются во всех слизистых оболочках организма, при этом до 80% их количества возвращается в желудочно-кишечный тракт (homing-effect), где они обеспечивают адекватный синтез sIgA и повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек макроорганизма [14]. Аналогичные эффекты оказывают антигены нормальной микрофлоры, в том числе и входящие в состав пробиотиков [15, 16].

В клинической практике пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения ряда заболеваний ЖКТ, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам. В настоящее время разработаны рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики и лечения инфекционной и антибиотико-ассоциированной диареи, при воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме раздраженной кишки, аллергии [17]. В последние годы появилось достаточное количество работ, подтверждающих положительное влияние приема пробиотиков на эрадикацию *Helicobacter pylori* [18], на течение язвенного колита [19], а также в профилактике рака толстой кишки, в терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

В последнее время было доказано, что биологические свойства и функции пробиотических бактерий существенно различаются. Из общей массы кишечных бактерий были выделены штаммы,

которые имеют довольно существенные различия в механизмах действия и обладают рядом узкоспектральных функций, что позволило подойти к разработке, созданию и внедрению в практику новых пробиотических препаратов для дифференцированной терапии различных заболеваний. Так, основным свойством значительной части пробиотических бактерий является продукция биологических антибактериальных средств в отношении патогенной и потенциально патогенной кишечной микрофлоры. Данные штаммы выполняют свои функции на первом уровне — подавляют рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры в просвете кишки. Значительное число пробиотических бактерий устойчиво к действию большинства антибиотиков, и препараты, в состав которых они входят, могут назначаться для профилактики антибиотикоассоциированной диареи одновременно с антибактериальными средствами. Часть кишечных бактерий продуцирует субстанции, способные повышать перистальтику кишечника и подавлять рост условно-патогенных микроорганизмов, присутствующих в большом количестве в микрофлоре кишечника пациентов с запорами [20]. Отмечены существенные различия в воздействии пробиотических штаммов на различные звенья локальных и общих иммунных реакций. Оказалось, что некоторые виды бактерий индуцируют сильный иммунный ответ организма хозяина, а другие являются слабоиммунными или неиммунными. Данные литературы свидетельствуют, что назначение пробиотиков способно модулировать иммунные реакции макроорганизма [21–23]. В настоящее время для лечения заболеваний, в патогенезе которых ведущая роль отводится иммунологическим расстройствам (аллергия, хронические воспалительные заболевания кишечника и др.) используются пробиотические штаммы, действующие на третьем уровне, способные модулировать как локальные, так и системные иммунные реакции.

С практических позиций при выборе пробиотика необходимо учитывать как показания для его назначения, так и состав входящих в него бактерий, а также уровень, на котором он должен действовать. Следовательно, если в пробиотический препарат входит один бактериальный штамм, то его способность выполнить основные функции, свойственные множеству нормальных кишечных бактерий, а также воздействовать на вышеупомянутые уровни представляется маловероятной [24]. Timmerman H. M. et al. [25] предложили классификацию пробиотических продуктов, выделив одноштаммовые, содержащие один штамм, мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов, и мультивидовые, состоящие из штаммов различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам кишечных бактерий. Мультивидовые пробиотики обладают явным преимуществом над одноштаммовыми и даже над мультиштаммовыми пробиотиками, так как способны оказывать свое действие на трех уровнях, в различных биотопах ЖКТ и воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника.

Таким образом, в клинической практике с учетом биологических свойств пробиотических бактерий, их активности на различных уровнях взаимодействия с макроорганизмом возможно разработать дифференцированный подход к выбору оптимального препарата для лечения определенного заболевания, с учетом ведущего звена его патогенеза. С этих позиций в практике мультивидовые и мультиштаммовые пробиотики, состоящие из нескольких штаммов, обладающих однонаправленным эффектом, являются препаратами выбора. Тем не менее, следует отметить, что помимо ведущего эффекта, по наличию которого определяется основное показание для назначения данного препарата, у различных штаммов и видов используемых бактерий отмечается большое разнообразие и других пробиотических свойств [24].

Научные подходы к созданию новых пробиотических средств и технологий их производства постоянно совершенствуются. Так, с участи-

ем ведущих специалистов университетских клиник Нидерландов был разработан инновационный ряд пробиотиков, именуемых Ecologic®, предназначенных для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. В результате было создано шесть специальных пробиотиков Ecologic®, которые дифференцированно используются при антибиотикоассоциированных диареях, диарее путешественников, аллергии, воспалительных заболеваниях кишечника, запорах и вагинальных инфекциях. В каждый пробиотик входят специальные штаммы различных видов бактерий, обладающие однонаправленными свойствами, способные выполнять конкретные функции, присущие нормальной кишечной микрофлоре, и которые назначаются по определенным показаниям. Благодаря наличию в составе пробиотиков Ecologic® специального матрикса для бактерий, входящих в их состав, характерна высокая активность, хорошая выживаемость в ЖКТ и способность сохраняться при комнатной температуре без предшествующего замораживания не менее 2 лет.

С 2011 года на отечественном рынке представлены два новых многовидовых пробиотика, именуемых РиоФлора Баланс и РиоФлора Иммуно, разработанных на основе инновационных технологий. РиоФлора Баланс — пробиотик, включающий сбалансированную комбинацию 8 пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, которые оказывают влияние на трех уровнях организма. Каждая капсула содержит не менее двух с половиной миллиардов ($2,5 \times 10^9$ КОЕ/капсула) пробиотических микроорганизмов. Прием РиоФлоры Баланс оказывает широкий спектр положительных эффектов: снижает риск развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибиотиков, нормализует состав микрофлоры кишечника, способствуя улучшению функционального состояния кишечника при диарее, запорах, обеспечивает нормальное пищеварение, а также естественную защиту организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. В связи с тем, что бактерии, входящие в состав РиоФлоры Баланс, не чувствительны к большинству антибиотиков, данное средство можно использовать одновременно с приемом антибиотиков. Назначается взрослым и детям старше 3 лет по 2 капсулы 2 раза в день, желательно натощак (утром и перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема 10–14 дней. При необходимости прием продукта можно повторить.

РиоФлора Иммуно содержит сбалансированную комбинацию 9 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis* NIZO 3680, *Bifidobacterium lactis* NIZO 3882, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*. Каждая капсула содержит не менее одного миллиарда ($1,0 \times 10^9$ КОЕ/капсула) пробиотических микроорганизмов, которые способствуют укреплению иммунитета, снижению риска развития простуды и гриппа, увеличению адаптационных возможностей при стрессе, нерациональном питании. Кроме того, входящие в пробиотический комплекс бактерии нормализуют состав микрофлоры кишечника, способствуют снижению риска развития кишечных расстройств (диарея, запоры, вздутие живота и др.). В период эпидемий, при ослабленном иммунитете прием пробиотика РиоФлора Иммуно позволяет нормализовать баланс микрофлоры кишечника и укрепить иммунитет. Взрослым и детям старше 3 лет назначается по 1 капсуле в день, желательно натощак (утром или перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема — 1–2 месяца. При необходимости прием продукта можно повторить.

Таким образом, наши знания о структуре, биологических свойствах нормальной кишечной микробиоты, а также о ее взаимоотношениях с макроорганизмом постоянно расширяются. Соответственно совершенствуются и пробиотические средства, уточняются показания и разрабатываются новые стратегии их назначения. В настоящее время пробиотики как в виде пищевых добавок, так и лекарственных средств нашли широкое применение для поддержания здоровья, лечения и профилактики многих заболеваний. При этом совершенствуются технологии производства пробиотиков в направлении создания инновационных средств, обладающих узконаправленными механизмами действия, предназначенными для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. ■

Литература

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. 2001. posting date. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Working group Report (online).
2. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics // *J Nutr*. 1995; 125: 1401–1412.
3. Alvarez-Olmos M. I., Oberhelman R. A. Probiotic agents and infectious diseases: A modern perspective on a traditional therapy // *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1567–1576.
4. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
5. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011; 473: 174–180.
6. Simon L. G., Gorbach L. S. Intestinal flora in health and disease // *Gastroenterology*. 1984. 86: 174–194.
7. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики // *Фарматека*. 2003, № 7, с. 56–63.
8. Fuller R., Gibson G. R. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics // *Scand J Gastroenterol*. 1997, vol. 32, suppl. 222, p. 28–31.
9. Donohoe D. R., Garge N., Zhang X. et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon // *Cell Metab*. 2011; 13: 517–526.
10. Geuking M. B., Cahenzli J., Lawson M. A. et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses // *Immunity*. 2011; 34: 794–806.
11. Rambaud J. C., Buts J. P., Corthier G., Flourie B. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
12. Хаитов Р. М., Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // *Иммунология*. 2009. 1: 66–76.
13. Round J. L., Lee S. M., Li J. et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota // *Science*. 2011; 332: 974–977.
14. Rose S. Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology. Madison: Fence Greek Publishing LLC; 1998.
15. Бондаренко В. М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // *Фарматека*. 2010. 2 (196): 26–32.
16. Abrea M. T., Fukata M., Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease // *J Immunol*. 2005, 74 (8): 4453–4460.
17. Floch M. H., Walker W. A., Guandalin S. et al. Recommendations for Probiotic Use // *Clin Gastroenterol*. 2008. 42 (suppl. 2): 104–108.
18. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Яковенко А. В. и др. Влияние пробиотика бифидформ на эффективность терапии *Helicobacter pylori* инфекции // *Терапевтический архив*. 2006, т. 78, № 2, с. 21–26.
19. Казарина А. В., Назарбекова Р. С., Яковенко Э. П. Роль пробиотической терапии в лечении рецидива и поддержании ремиссии язвенного колита // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2009, № 2, с. 54–57.
20. Koning C. J. M. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking antibiotic amoxicillin // *Am J Gastroenterol*. 2007, 102: 1–12.
21. Young V. B. The intestinal microbiota in health and disease // *Curr Opin Gastroenterol*. 2012, 28: 63–69.
22. Gibson G. R., Macfarlane G. T. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton: CRC Press; 1995.
23. Takahashi N., Kitazawa H., Shimosato T. et al. An immunostimulatory DNA sequence from a probiotic strain of *Bifidobacterium longum* inhibits IgE production in vitro // *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006, 46 (3): 461–469.
24. Borivant M., Strober W. The mechanism of action of probiotics // *Curr Opin Gastroenterol*. 2007, 23 (6): 679–692.
25. Timmerman H. M., Koning G., Mulder L. et al. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics—A comparison of functionality and efficacy // *Int J Food Microbiol*. 2004, 96 (3): 219–233.

Пробиотический
комплекс

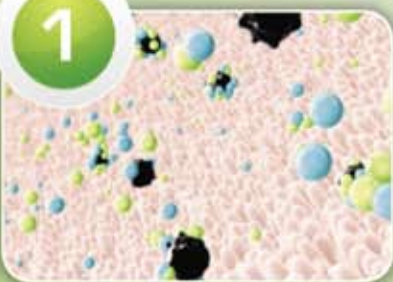
РиоФлора
Иммуно



Включите свой иммунитет!

Инновационные пробиотики воздействуют
на организм на трёх уровнях

1



защищают
от болезнетворных
бактерий

2



восстанавливают
защитный барьер
кишечника

3



активизируют
иммунитет, данный
от природы



Nycomed: a Takeda Company

Не является лекарством. Биологически активная добавка. С осторожностью при гастритах.

РиоФлора Иммуно № RU.77.99.11.003.E.002223.02.11 от 10.02.2011 г.

000 «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. www.nycomed.ru.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к лечению

Д. С. Бордин*, доктор медицинских наук

С. В. Колбасников**, доктор медицинских наук, профессор

*ГУ ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения города, Москва

**ГБОУ ВПО ТГМА Минздравсоцразвития России, Тверь

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое заболевание, изжога, регургитация, рефлюкс-эзофагит, нижний пищеводный сфинктер, транзиторное расслабление, грыжа диафрагмы, кислотность рефлюксата, кислотный карман, нейтрализация соляной кислоты, купирование изжоги.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20% [2], в Москве достигает 23,6%, в городах России (исследование МЭГРЕ) — 13,3% [3].

Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (отрыжка содержимым желудка), а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит. Даже в отсутствие повреждения пищевода изжога и регургитация существенно ухудшают самочувствие и снижают качество жизни больного, что определяет необходимость лечения эндоскопически негативной формы ГЭРБ. Рефлюкс-эзофагит (РЭ) выявляют примерно у трети больных. Его длительное течение может приводить к таким осложнениям ГЭРБ, как стриктура пищевода, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ рассматриваются в качестве мероприятия, снижающего попу-

ляционный риск аденокарциномы пищевода. Доказана связь гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) с рядом внепищеводных проявлений — хроническим кашлем, бронхиальной астмой и ларингитом рефлюксной природы и др. [4]. Таким образом, клинические проявления ГЭРБ разнообразны, но общим и обязательным является их причинно-следственная связь с ГЭР.

Гастроэзофагеальному рефлюксу способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод, обусловленный тем, что внутрибрюшное давление превышает внутригрудное. Противостоит ему антирефлюксный барьер, поддерживающий зону высокого давления между желудком и пищеводом. Он представлен двумя компонентами: сфинктерным (внутренним), определяемым тонусом нижнего пищеводного сфинктера (НПС), и внесфинктерным (наружным), включающим дополнительные анатомические образования: диафрагмально-пищеводную связку (ножки диафрагмы), острый угол Гиса (угол между стенками пищевода и желудка), длину абдоминального сегмента пищевода и расположение НПС в брюшной полости, круговые мышечные волокна кардиального отдела желудка, розетку кардии. Внутренний компонент противодействует градиентам давления, вызванным действием гладкой мускулатуры желудка, а наружный — градиентам давления, вызванным дыхательной скелетной мускулатурой (брюшной и грудной) [5]. ГЭР возникает при неэффективности этого запирающего механизма, в первую очередь, при несостоятельности НПС.

Недостаточность НПС может быть следствием снижения давления покоя, а также увеличения частоты и продолжительности эпизодов его транзитных расслаблений (ТР НПС) [6]. Тонус НПС может резко снижаться под действием ряда стимулов, таких как курение, употребление жиров, алкоголя, приема ряда лекарственных препаратов (нитраты, антагонисты кальция, М-холиномиметики, антихолинергические, бензодиазепины, эстрогены и др.). В качестве одной из причин прогрессирующего увеличения числа больших ГЭРБ называют рост потребления продуктов, содержащих большие концентрации нитратов и пищевых консервантов, что может потенцировать чрезмерное расслабление НПС [7]. Снижение тонуса НПС прогрессирует с возрастом, при развитии мышечной атрофии.

Физиологическое значение ТР НПС заключается в выпуске проглоченного с пищей воздуха. Основным стимулом их возникновения является растяжение верхней части желудка воздухом или пищей [8]. У больных ГЭРБ наблюдается больше эпизодов ТР НПС, чем у здоровых. При этом увеличивается не только абсолютное количество, но и доля ТР НПС, ассоциированная с рефлюксом. Кроме того, у здоровых ГЭР, возникающий при ТР НПС, сопровождается усилением вторичной перистальтики, обеспечивающей удаление рефлюксата из пищевода. Напротив, у больных ГЭРБ регистрируется снижение перистальтической активности пищевода [9].

Другим важным фактором, способствующим возникновению и отягощающим течение ГЭРБ, является грыжа

пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). При формировании ГПОД НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления, происходит разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера, что нарушает его нормальное функционирование. Анатомическое строение антирефлюксного барьера нарушается при укорочении длины НПС менее 2 см, внутрибрюшной части менее 1 см, снижении давления покоя менее 6 мм рт. ст. При ГПОД страдает пищеводный клиренс и увеличивается частота ТР НПС [10].

Возникновению ГЭР способствует повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре, метеоризме) или внутрижелудочного давления (нарушения опорожнения желудка, функциональной или органической природы желудочный или дуоденальный стаз). Избыточный вес рассматривается как фактор, который повышает риск возникновения или учащения ГЭР не только за счет увеличения внутрибрюшного давления, но также и вследствие повышения риска возникновения ГПОД. Провоцируют ГЭР длительные наклоны туловища вперед и горизонтальное положение тела.

ГЭР и сопутствующие ему симптомы наиболее часто наблюдаются после приема пищи [11], что отчасти объясняется стимуляцией кислотопродукции желудка. Вместе с тем пища обладает буферным эффектом, следствием которого является уменьшение кислотности желудочного содержимого и увеличение внутрижелудочного рН с 1,0–2,0 до > 2,5 [12]. При изучении чувствительности пищевода с применением кислоты с разным уровнем рН было показано наличие порога рН приблизительно 2,5, при превышении которого кислота редко вызывает симптомы [13, 14]. Вот почему появление обусловленных рефлюксом симптомов после еды выглядело не вполне логичным и потребовало объяснения.

При детальной оценке уровня рН в различных отделах желудка у здоровых добровольцев Fletcher и соавт. доказали, что после приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне гастроэзофагеального соединения образуется слой небуферизованной кислоты, названный «кислотным карманом» [15]. Он и является источ-

ником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода.

Определяющим фактором кислотности рефлюксата является положение «кислотного кармана» относительно диафрагмы. Установлено, что 74–85% всех эпизодов ГЭР были кислотными при расположении «кислотного кармана» выше или на одном уровне с диафрагмой, в то время как при его положении ниже диафрагмы кислотными были лишь 7–20% рефлюксов [16]. С эпизодами повышенной кислотности в пищеводе и повреждением пищевода коррелирует и размер ГПОД [17]. Уменьшение размера ГПОД снижает риск развития кислотного рефлюкса в 2–4 раза [18], что объясняет более дистальное размещение «кислотного кармана» относительно диафрагмы. Таким образом, положение «кислотного кармана» и размер ГПОД тесно связаны друг с другом и являются основными факторами риска развития кислотного рефлюкса и ГЭРБ [19].

Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода определяется составом, длительностью воздействия (определяемого адекватностью пищеводного клиренса) и собственной резистентностью слизистой оболочки пищевода. Прослеживается выраженная связь между вероятностью развития РЭ и длительностью закисления пищевода. Однако апикальная мембрана многослойного эпителия пищевода является кислотоустойчивой [20], поэтому принципиально важным является поступление в просвет пищевода активированного соляной кислотой пепсина. В экспериментальных исследованиях было показано, что добавление к соляной кислоте пепсина сопровождается более значительным повреждением пищевода, чем при воздействии только соляной кислоты [21]. Кроме кислотного ГЭР, клиническую симптоматику и воспаление могут вызывать компоненты дуоденального содержимого [22].

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений, прежде всего РЭ. Теоретически, исходя из патогенеза заболевания, в качестве основных направлений такой терапии рассматривают уменьшение объема и модификацию состава рефлюксанта, повышение антирефлюксной функции

НПС, снижение градиента давления, направленного из желудка в пищевод, усиление клиренса (очистки) пищевода. При этом, поскольку в основе патогенеза ГЭРБ лежит ГЭР, наиболее обоснованными являются методы, направленные на предотвращения эпизодов кислотного рефлюкса. В этой связи наиболее интересной мишенью является воздействие на состав «кислотного кармана».

Лечение ГЭРБ предусматривает рекомендации по изменению образа жизни и диеты, фармакотерапию (антисекреторные препараты, прокинетики, антациды, альгинаты), при неэффективности которых возможно хирургическое лечение (фундопликация).

В качестве альтернативных рассматриваются две стратегии медикаментозного лечения. Первая из них, «поэтапно возрастающая», предусматривает на начальном этапе лечения изменение образа жизни и соблюдение диеты, а также применение антацидов или альгинатов для купирования симптомов. При неэффективности назначаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Вторая стратегия, «поэтапно снижающаяся», при которой изначально лечение проводится ИПП, а после достижения клинического и эндоскопического эффекта переходят на прием поддерживающих доз ИПП или терапию по требованию [23]. Этот подход базируется на результатах метаанализов работ, посвященных сравнительной оценке эффективности блокаторов желудочной секреции, в которых было показано, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения при применении ИПП превышает 80%, а при использовании блокаторов H_2 -рецепторов гистамина не достигает 50% [24]. Таким образом, «поэтапно снижающаяся» стратегия имеет существенное преимущество у больных с РЭ [25].

Важно отметить, что долгосрочная терапия и использование высоких доз ИПП потенциально ассоциированы с рядом побочных эффектов, к числу которых относят кишечные инфекции, перелом бедренной кости и другие [26]. Кроме того, больным, у которых планируется длительное лечение ИПП (при рефлюкс-эзофагите и пищеводе Барретта), должна быть проведена диагностика и эрадикация *Helicobacter pylori*. Это связано с тем, что такое лечение у инфицированных

H. pylori больных без эрадикации способствует прогрессированию атрофии слизистой оболочки желудка [1, 27]. С учетом рисков больные должны получать ИПП по показаниям и столь длительно, сколько требует клиническая ситуация, при этом предпочтительны минимальные, но эффективные дозы. В связи с этим проводится изучение эффективности иных доступных препаратов для лечения ГЭРБ, в частности, альгинатов, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИПП.

У большинства больных эндоскопически негативной ГЭРБ, вне зависимости получают они лечение или нет, заболевание не склонно к прогрессированию [28]. Следовательно, основными целями их лечения является быстрое купирование и контроль симптомов, что обеспечивает нормализацию самочувствия и качества жизни больных. У этой весьма неоднородной категории больных преимущества «поэтапно снижающейся» стратегии не столь очевидны. В ряде случаев симптомы могут успешно купироваться антацидами или контролироваться альгинатами [29].

Антациды нейтрализуют соляную кислоту, инактивируют пепсин, адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин, стимулируют секрецию бикарбонатов, оказывают цитопротективное действие, поэтому способны быстро, но не длительно уменьшить выраженность или купировать изжогу. Однако в многочисленных работах, посвященных оценке сравнительной эффективности препаратов, назначаемых для лечения РЭ, показано, что даже в высоких дозах антациды не более эффективны, чем плацебо [30]. Возможные побочные эффекты антацидов (перегрузка солями алюминия, запор, гиперкальциемия, влияние на всасывание других препаратов, в частности антибиотиков) ограничивают продолжительность их применения. В настоящее время антацидам отводится роль средства «скорой помощи» для быстрого устранения изжоги.

Основным механизмом действия альгинатов (препарат Гевискон) является их антирефлюксный эффект. При приеме внутрь альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся альгинатный гелевый барьер. «Альгинатный плот» плавает на поверхности содержимого желуд-

ка и физически препятствует возникновению ГЭР. Альгинаты действуют столь же быстро, как антациды, но продолжительность их эффекта значительно больше [31]. При однократном приеме Гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 мин, Гевискон форте — через 3,6 мин [32]. Структура «рафта» (от англ. raft — плот) может оставаться в желудке до 4 часов [33], при условии приема препарата через 30 минут после еды. Быстрое наступление и значительная продолжительность антирефлюксного эффекта, а также отсутствие системного действия позволяют использовать альгинаты для монотерапии у больных ГЭРБ. Исследования продемонстрировали их хороший профиль безопасности и эффективности при подавлении симптомов ГЭРБ, а также при облегчении проявлений РЭ [33].

Исследование ВИА АПИА показало, что курсовое лечение альгинатом (Гевискон форте по 10 мл 4 раза в день через 30–40 минут после приема пищи и на ночь) к 7-му дню стойко купировало изжогу у 48,6%, регургитацию у 64,6% больных, исходно испытывавших эти симптомы. Продолжение лечения обеспечило прирост его эффективности: к 14-му дню изжога не возникла у 84,2%, регургитация — у 88,5% больных, что нашло отражение в значимом улучшении всех тестируемых показателей самочувствия и качества жизни больных [34]. В опубликованных ранее работах значительное облегчение симптомов рефлюкса при приеме Гевискона было отмечено у 74–81% больных [33].

Кроме того, в исследовании ВИА АПИА была отработана тактика ведения больных с изжогой, впервые обратившихся к врачу. Выраженность симптомов у больных с эндоскопически негативной формой заболевания и с РЭ не отличается [35, 36]. Поэтому для выявления и оценки повреждения пищевода необходимо провести ЭГДС. Как правило, в день обращения к врачу это сделать трудно. Альгинат быстро устраняет симптомы, при этом, в отличие от ИПП, он не препятствует последующей диагностике *H. pylori* и, при необходимости, эрадикации. Эффективность Гевискона для облегчения и купирования изжоги не отличается у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ и РЭ. Это позволяет рекомендовать его в каче-

стве препарата выбора для инициального лечения впервые обратившихся больных на диагностическом этапе. Если при последующей эндоскопии будет верифицирована эндоскопически негативная форма ГЭРБ, а назначенное лечение избавит больного от симптомов, его следует продолжить в качестве патогенетической терапии. При РЭ необходимо назначить лечение ИПП.

Поскольку эффект ИПП наступает не сразу и может пройти несколько дней, прежде чем симптомы будут купированы, в начале лечения ИПП следует сочетать с альгинатами. При сопоставлении эффективности комбинированной терапии (ИПП и альгинат) и монотерапии ИПП у больных эндоскопически негативной ГЭРБ было показано, что полное купирование симптомов с отсутствием изжоги 7 дней подряд и более достоверно чаще наблюдалось в первой группе (56,7% против 25,7%) [37]. Комбинация ИПП и альгината позволяет назначать минимальные дозы ИПП, что повышает безопасность лечения. Важен факт отсутствия фармакокинетического взаимодействия альгинатов и ИПП [38].

Логично полагать, что прекращение симптома после приема препарата, обладающего антирефлюксным действием, служит доказательством связи симптома и ГЭР. Исходя из этого в качестве скринингового метода диагностики ГЭРБ предложен альгинатный тест (чувствительность 96,7%, специфичность 87,7%): оценка эффективности однократного приема 20 мл суспензии Гевискона при изжоге [39]. Быстрое устранение изжоги дает основание врачу поставить диагноз ГЭРБ. Сохранение или неполное купирование изжоги является поводом для углубленного инструментального обследования больного.

В заключение отметим, что в основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс, источником которого является «кислотный карман», поэтому лечение направлено на его устранение. Альгинаты обладают физическим антирефлюксным эффектом, что позволяет использовать их как для быстрого устранения, так и для контроля симптомов ГЭРБ. Купирование изжоги при однократном приеме альгината (альгинатный тест) является дополнительным критерием диагноза ГЭРБ. ■

GAVISCON®

FORTE*

Уникальный препарат от изжоги**

- **Помогает быстро устранить изжогу**
- **Обладает местным действием**
- физически препятствует возникновению изжоги и повреждению слизистой оболочки пищевода
- не влияет на процессы пищеварения***
- **Разрешен для применения во всех триместрах беременности**

Регистрационное удостоверение: ЛС-0025447

* Форте

** Только Гевискон и Гевискон Форте относятся к отдельному классу средств "Антирефургитанты", по данным проекта "Мониторинг розничных продаж ЛС в аптечной сети РФ" от 05.2011г, ООО "ЦМИ Фармэксперт".

*** Солдатский Ю.Л., Отоларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, 2007 г, том 9, № 2

Доза

Взрослые и дети старше 12 лет: по 5-10 мл после приемов пищи и перед сном.

Максимальная суточная доза – 40 мл.

Показания к применению

Симптоматическое лечение диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в т.ч. в период беременности.



Реклама



Представитель в России – ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр»
Юридический адрес: 125009, Москва, Тверская ул., 16/2
Фактический адрес: Москва, Кожевническая ул., 14
Тел./Факс: +7(495) 961-25-65

Литература

1. Стандарты диагностики и лечения кислото-зависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2010; 5: 113–118.
2. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. 2005; 54: 710–717.
3. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Р. А., Бутов М. А., Еремина Е. Ю., Зинчук Л. И., Цуканов В. В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический архив. 2011; 1: 45–50.
4. Vakili N., van Zanden S. V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1900–1920.
5. Tytgat G. Патогенез ГЭРБ // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2004; 5 (Спец. выпуск): 6–11.
6. Pandolfino J. E., Zhang Q. G., Ghosh S. K. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry // Gastroenterology. 2006; 131: 1725–1733.
7. Iijima K., Henry E., Moriya A., Wirz A., Kelman A. W., McColl K. E. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction // Gastroenterology. 2002; 122 (5): 1248–1257.
8. Pandolfino J. E., Ghosh S. K., Zhang Q. et al. Upper sphincter function during transient lower oesophageal sphincter relaxation (tLOSr); it is mainly about microburps // Neurogastroenterol. Motil. 2007; 19: 203–210.
9. Sifrim D., Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // Am J Gastroenterol. 2001; 96: 2529–2532.
10. Kahrilas P. J., Shi G., Manka M., Joehl R. J. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. 2000; 118 (4): 688–695.
11. Dodds W. J., Dent J., Hogan W. J., Helm J. F., Hauser R., Patel G. K., Egide M. S. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis // N. Engl. J. Med. 1982; 307: 1547–1552.
12. McLaughlan G., Fullarton G. M., Crean G. P., McColl K. E. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers // Gut. 1989; 30: 573–578.
13. Smith J. L., Opekun A. R., Larkai E., Graham D. Y. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 1989; 96: 683–689.
14. Sudhir K., Dutta H. B. M., Meirowitz R. F., Vaeth J. Modulation of salivary secretion by acid infusion in the distal oesophagus in humans // Gastroenterology. 1992; 103: 1833–1841.
15. Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K. E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. 2001; 121 (4): 775–783.
16. Beaumont H., Bennink R. J., de Jong J. et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // Gut. 2010; 59: 441–451.
17. Sgouros S. N., Mpakos D., Rodias M. et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study // J Clin Gastroenterol. 2007; 41: 814–818.
18. Scheffer R. C., Bredenoord A. J., Hebbard G. S. et al. Effect of proximal gastric volume on hiatal hernia // Neurogastroenterol Motil. 2010; 22: 552–556.
19. Rohof W. O., Bennink R. J., de Ruigh A. A., Hirsch D. P., Zwinderman A. H., Boeckxstaens G. E. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period // Gut. 2012, Jan 20 [Epub ahead of print].
20. Dubais A. What is the correlation between gastric secretory volume and reflux frequency? The Esophagogastric Junction. Ed. by R. Giuli, J.-P. Galimiche, G. Jamieson, C. Scarpignato. A. Dubais. Paris, 1998. P. 416–419.
21. Namiot Z., Sarosiek J., Rourk R. M., McCallum R. W. Human esophageal secretion: mucosal response to luminal acid and pepsin // Gastroenterology. 1994; 106: 973–981.
22. Zaninotto G., Costantini M., Di Mario F. et al. Esophagitis and pH of the refluxate: experimental and clinical study // Br. J. Surg. 1992; 79: 161–164.
23. Vigeri S., Tonini M., Scarpinato C., Savarino V. Improving opportunities for effective management of gastro-esophageal reflux disease // Dig. Liv. Dis. 2001; 33: 719–729.
24. Holtmann G. The clinical usefulness of PPIs: Are they all the same? (Yes) In: «PPIs: Are they all the same? The Ultimate Debate». 10 UEGW, Abstract Book. Geneva, 2002. P. 10–11.
25. Бурков С. Г. Эрозивный эзофагит: чем лечить? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008; 1: 8–11.
26. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Каратеев А. Е., Бакулин И. Г., Пахомова И. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2009; 2: 104–114.
27. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. 2012; 61: 646–664.
28. Hersheovici T., Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) — An Update // J. Neurogastroenterol. Motil. 2010; 16: 8–21.
29. Tytgat G. N., McColl K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 27: 249–256.
30. Klinkenberg-Knol E. C., Festen H. P. M., Meuwissen S. G. M. Pharmacologic management of gastroesophageal reflux disease // Drugs. 1995; 49: 695–710.
31. Chevrel B. A comparative crossover study on the treatment of heartburn and epigastric pain: Liquid Gaviscon and a magnesium-aluminium antacid gel // J. Int. Med. Res. 1980; 8: 300–302.
32. Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С., Сафонова О. В. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2009; 4: 83–91.
33. Mandel K. G., Daggy B. P., Brodie D. A., Jacoby H. I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 669–690.
34. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А., Джулай Г. С., Бутов М. А., Абдулхаков Р. А., Еремина Е. Ю., Тарасова Л. В., Сафонова О. В., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С. «Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом»: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2010; 6: 70–76.
35. Carlsson R., Dent J., Watts R., Riley S. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group // Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998; 10: 119–124.
36. Smout A. J., Geus W. P., Mulder P. G. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in The Netherlands. Results of a multicentre pH study // Scand J Gastroenterol Suppl. 1996; 218: 10–15.
37. Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N., Takasugi H., Wada Y., Nakata H., Katoh T., Miyamoto M., Tanaka S. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // Dis. Esophagus. 2012; 25 (5): 373–380.
38. Dettmar P. W., Hampson F. C., Jain A., Choubey S., Little S. L., Baxter T. Administration of an alginate based gastric reflux suppressant on the bioavailability of omeprazole // Indian J Med Res. 2006; 123 (4): 517–524.
39. Бордин Д. С., Машарова А. А., Дроздов В. Н., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2010; 12: 102–107.



Функциональные нарушения билиарного тракта: диагностические и лечебные подходы

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России, Омск

Ключевые слова: функциональные расстройства, дисфункция, билиарный тракт, желчный пузырь, сфинктер Одди, поджелудочная железа, диагностические критерии, печеночные критерии, диетотерапия, купирование болевого синдрома.

В 2006 г. рабочей группой экспертов по функциональным расстройствам пищеварительного тракта был принят Римский консенсус III, в соответствии с которым функциональные расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) объединены в рубрику E с соответствующими разделами [1]:

- E1. Функциональные расстройства ЖП
- E2. Функциональные расстройства СО билиарного типа
- E3. Функциональные расстройства СО панкреатического типа

В последней Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под рубрикой K82.8 выделены «Дискинезия ЖП и пузырного протока» и под рубрикой K83.4 — «Дисфункция СО».

Функциональные нарушения билиарного тракта с позиций клинициста представляют интерес не только ввиду высокой их распространенности, но и в связи с тем, что несвоевременная диагностика или неадекватная их коррекция приводят к формированию и прогрессированию целого ряда заболеваний органического характера. В связи с этим практикующему врачу становится необходимым приобретение навыков персонифицированной курации

пациентов, умение, опираясь на существующие стандарты и рекомендации и особенности течения заболевания у конкретного больного, своевременно диагностировать заболевание и выбрать наиболее эффективную стратегию терапии.

К общим диагностическим критериям функциональных расстройств ЖП и СО относятся эпизоды болей продолжительностью не менее 6 месяцев до установления диагноза и проявляющиеся не менее 3 мес, локализованных в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота, а также продолжительность эпизодов болей 30 мин и более; рецидивы болей; интенсивность болей умеренная или сильная — вплоть до госпитализации; боль не уменьшается после стула, при перемене положения, после приема антацидов. Подтверждающие критерии — боли могут сочетаться с одним или более из следующих симптомов: тошнота или рвота; иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область; пробуждение пациента в середине ночи. Таким образом, дисфункции билиарного тракта имеют особенности клинической симптоматики, выделяющие их из всего ряда функциональной патологии, где ночная симптоматика является критерием исключения.

Диагностические критерии функционального расстройства ЖП включают:

- 1) критерии функциональных расстройств ЖП и СО;
- 2) наличие ЖП;

Контактная информация об авторе для переписки:
mlivzan@yandex.ru

Таблица 1

Классификация дисфункции сфинктера Одди по типам, разработанная Milwaukee Biliary Group (для «билиарного» варианта дисфункции) [2]

Тип дискинезии	Боль «билиарного» типа	АлАТ, АсАТ более 2 норм по результатам 2 исследований	Ширина общего желчного протока более 12 мм (по данным УЗИ) или более 10 мм (по данным холангиографии)	Задержка выведения желчи более 45 мин (по данным ЗРХПГ в положении пациента на спине)
I	Есть	Есть	Есть	Есть
II	Есть	1–2 признака		
III	Есть	Нет	Нет	Нет

Таблица 2

Механизм действия основных мышечных релаксантов [4]

Этапы сокращения мышечного волокна (точки приложения лекарственных средств)	Препараты, блокирующие сокращение мышечного волокна
1. Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	1. М-холиноблокаторы: атропин, метацин, платифиллин, Гастроцепин, гиосцинабутилбромид (Бускопан) и др.
2. Открытие Na ⁺ -каналов и поступление Na ⁺ в клетку	2. Блокаторы Na ⁺ -каналов: мебеверин
3. Открытие Ca ²⁺ -каналов и поступление Ca ²⁺ в клетку из внеклеточного пространства. Мобилизация и поступление Ca ²⁺ из внутриклеточных депо в цитоплазму и выход K ⁺ из клетки (начало реполяризации)	3. Блокаторы кальциевых каналов: пинавериум бромид, отилония бромид
4. Активация фосфодиэстеразы, распад цАМФ, обеспечение энергией сокращения мышечного волокна	4. Блокаторы фосфодиэстеразы: альверин, дротаверин, папаверин и др.
5. Регуляция транспорта ионов кальция в клетку с участием серотониновых рецепторов	5. Антагонисты 5NT3-рецепторов. Антагонисты 5NT4-рецепторов
6. Регуляция мышечного сокращения с участием опиоидных рецепторов	6. Блокаторы μ- и δ- и активаторы κ-рецепторов — тримебутин

3) нормальные показатели печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы/липазы в сыворотке крови.

Первичные функциональные расстройства ЖП редко встречаются и могут быть обусловлены нарушением сократимости вследствие врожденной патологии гладкомышечных клеток, снижения чувствительности к стимулирующим нейрогуморальным стимулам. Вторичные функциональные расстройства ЖП встречаются чаще и могут быть связаны со следующими факторами:

- гормональными: беременность, применение гормональных контрацептивов, лечение препаратами соматостатина, простагландинами;
- системными заболеваниями (целиакия, сахарный диабет, склеродермия, амилоидоз, миастения и пр.);
- желчнокаменной болезнью, воспалением в ЖП;
- увеличением сопротивления в протоках — дискоординацией работы ЖП и СО (спазм СО).

Тип функционального расстройства СО определяется сложной анатомической структурой сфинктерного аппарата, состоящего из сфинктера общего желчного протока, сфинктера панкреатического протока и сфинктера их общей ампулы, которая открывается в двенадцатиперстную кишку большим дуоденальным сосочком. При спазме преимущественно сфинктера холедоха развивается функциональное расстройство СО по билиарному типу, при спазме панкреатического сфинктера — панкреатический тип расстройства СО.

Диагностические критерии функционального расстройства СО по билиарному типу должны включать два следующих пункта:

- 1) критерии функциональных расстройств ЖП и СО;
 - 2) нормальный уровень амилазы/липазы сыворотки крови.
- Подтверждающие критерии: подъем аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы или конъюгированного билирубина, по времени связанный по крайней мере с двумя эпизодами болей.

Стойкий спазм вызывает нарушение оттока желчи из ЖП, приводит к его переполнению и перерастяжению, повышению давления в полости и протоках и, соответственно, к развитию болевого синдрома. Выделяют 3 типа билиарного расстройства СО (табл. 1).

Диагностические критерии функционального расстройства СО по панкреатическому типу должны включать два следующих пункта:

- 1) критерии функциональных расстройств ЖП и СО;
- 2) нормальный уровень АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы и конъюгированного билирубина.

Подтверждающие критерии: подъем амилазы/липазы сыворотки крови, по времени связанный по крайней мере с двумя эпизодами болей.

Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта можно разделить на 2 группы: скрининговые и уточняющие.

Скрининговые методы:

- Физикальное обследование (опрос — наличие признаков, соответствующих критериям; осмотр — пальпаторная болезненность в правом подреберье).
- Лабораторные тесты:
 - общий анализ крови (без патологических изменений);
 - общий анализ мочи (без патологических изменений);

- глюкоза крови (в пределах нормальных значений);
- функциональные пробы печени (повышение уровня АсАТ и/или щелочной фосфатазы в 2 раза и более при двукратном определении — при дисфункции СО 1-го и 2-го типа);
- уровень панкреатических ферментов (амилазы, липазы) в крови (повышение при панкреатическом типе дисфункции СО);
- общий билирубин и его фракции (повышение уровня общего билирубина за счет прямой фракции — при дисфункции СО 1-го и 2-го типа).

• **Инструментальные методы:**

- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- эзофагогастродуоденоскопия с осмотром дуоденального сосочка (с целью уточнения наличия отека, стеноза, дивертикула).

Уточняющие методы:

- **УЗИ с оценкой функционального состояния ЖП и СО (с желчегонным завтраком — 20 г сорбита в 100 мл воды; характерно сокращение ЖП меньше чем на 40%, увеличение диаметра холедоха после приема жирной пищи);**
- **дуоденальное зондирование (ослабление пузырного рефлекса: количество пузырной желчи повышено до 100–150 мл при норме 30–70 мл, желчь выделяется медленно, маленькими порциями, задержка выделения желчи более 45 мин);**
- **эндоскопическая ультрасонография;**
- **эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с интрахоледохеальной манометрией (характерны расширение общего желчного протока более чем на 12 мм, повышение давления в холедохе);**
- **динамическая холесцинтиграфия (позволяет косвенно судить о функциональном состоянии гепатоцитов, количественно оценить эвакуаторную способность ЖП, а также выявить нарушения желчеоттока, связанные как с механическим препятствием в билиарной системе, так и спазмом СО);**
- **магнитно-резонансная холангиопанкреатография (предпочтительно с введением секретина; безопасный способ осмотра билиарных и панкреатических протоков, который позволяет исключить другие заболевания поджелудочной железы и желчных путей, вызывающие сходный болевой синдром. Использование этой методики целесообразно у больных с дисфункцией СО 2-го и 3-го типов);**
- **трансэндоскопическая манометрия СО — наиболее достоверный метод изучения функции СО, не показана пациентам с дисфункцией СО 1-го типа. При 3-м типе дисфункции СО патологические изменения функции СО выявляются редко, а риск развития осложнений в результате исследования достаточно высок. У пациентов со 2-м типом дисфункции СО проведение манометрического исследования наиболее обосновано. У пациентов с панкреатическим типом заболевания велика вероятность развития панкреатита, связанного с проведением исследования. Показания к консультации других специалистов. Так как ведущими в возникновении функциональных заболеваний желчных путей являются эмоциональный фактор и эндокринные расстройства, показаны консультации психоневролога и эндокринолога. В ряде случаев необходима консультация хирурга для решения вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении.**




Дюспаталин®





Точность действия против спазма и боли

- **Устраняет боль при спазмах желчных путей***
- **Обладает высокой тропностью к сфинктеру Одди***
- **Нормализует отток желчи***

* Ильченко А.А., РМЖ, Том 11, №4, 2003

реклама

ИМ 2012/05-690

Дюспаталин®
 МНН: мебеверин.
 Регистрационный номер: П N011303/01
Показания к применению: симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Симптоматическое лечение спазмов органов желудочно-кишечного тракта (в т. ч. обусловленных органическими заболеваниями). **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **Применение во время беременности и в период лактации:** клинические данные о лечении беременных женщин отсутствуют. Назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Информации об экскреции мебеверина в материнское молоко недостаточно. Не следует принимать Дюспаталин® во время кормления грудью. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь, не разжевывая с достаточным количеством воды (не менее 100 мл). По одной капсуле (200 мг) 2 раза в сутки, одна - утром и одна - вечером, за 20 минут до еды. **Побочное действие:** со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности; крапивница, ангионевротический отек, в том числе лица, экзантема. Данных недостаточно для оценки частоты случаев. **Передозировка:** симптомы: возбуждение центральной нервной системы. Специфический антидот неизвестен. Рекомендуется промывание желудка и симптоматическое лечение. **Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами:** Дюспаталин® не оказывает влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.** ИМП от 21.09.2011

ООО «Эбботт Лэбораториз»
 125171, Москва,
 Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
 Тел. +7 (495) 258 42 80;
 факс: +7 (495) 258 42 81

www.gastrosite.ru
www.abbott-russia.ru



Abbott
A Promise for Life

Лечение функциональных расстройств билиарного тракта

Основной целью лечения больных с дисфункцией билиарного тракта является восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по протокам, что приводит к купированию болевого синдрома и повышению качества жизни больных, а также профилактирует прогрессирование заболевания.

Диетотерапия занимает существенное место в лечении. Общим принципом диеты является режим питания с частыми приемами пищи в небольшом количестве (5–6-разовое питание), что способствует нормализации давления в двенадцатиперстной кишке и регулирует опорожнение желчного протока и протоковой системы. Из рациона исключаются алкогольные напитки, газированная вода, копченые, жирные и жареные блюда и приправы. Показано потребление пищевых волокон для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, так как нормализация внутрибрюшного давления приводит к нормальному продвижению желчи в двенадцатиперстную кишку.

Медикаментозное лечение

Переходя к назначению медикаментозных средств, важно помнить о реципрокных функциональных взаимоотношениях ЖП и СО: спазм СО сопровождается релаксацией ЖП, и, наоборот, сокращение ЖП служит стимулом к расслаблению СО [3]. Поэтому вне зависимости от характера функциональных нарушений билиарного тракта, для купирования болевого синдрома, нормализации тока желчи и панкреатического сока показано назначение релаксантов гладкой мускулатуры, которое включают несколько подгрупп:

1. Препараты, воздействующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала (нейротропные спазмолитики): холинолитические средства.
2. Препараты, воздействующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики): блокаторы натриевых каналов; блокаторы кальциевых каналов; донаторы оксида азота (нитраты); ингибиторы фосфодиэстеразы (производные изохинолина).

Этапы сокращения мышечного волокна и точки приложения мышечных релаксантов представлены в табл. 2.

При использовании неселективных спазмолитиков необходимо учитывать существенные индивидуальные различия в эффективности и снижение ее в процессе лечения, отсутствие «направленности» эффектов (действуют практически на всю гладкую мускулатуру, включая мочевыделительную систему, кровеносные сосуды и др.).

Мебеверин (Дюспаталин®) снижает проницаемость мембраны гладкомышечной клетки для внеклеточного Na^+ и, как следствие, подавляет вхождение ионов кальция в клетку через «медленные» кальциевые каналы. Достоинством препаратов данной группы, в частности мебеверина (Дюспаталин®), является релаксирующая селективность в отношении СО, в 20–40 раз превышающая эффект папаверина [5]. При этом Дюспаталин® оказывает нормализующее воздействие на мускулатуру кишечника, устраняя функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, спазм, не вызывая при этом нежелательную гипотонию [6]. Другой селективный миотропный спазмолитик — пинаверия бромид, в основном действует на уровне толстой кишки. Лишь 5–10% препарата действует на уровне билиарного тракта и имеет опосредованные эффекты, связанные с уменьше-

нием внутрипросветного давления, что облегчает пассаж желчи [10]. Таким образом, из миотропных спазмолитиков препаратами выбора являются селективные, а из последних — мебеверин, обладающий направленным действием в отношении СО [7].

Другим направлением в курации больных с функциональными нарушениями билиарного тракта является нормализация реологических свойств желчи [8], особенно в группе пациентов с желчнокаменной болезнью, синдромом билиарного сладжа. Реализация данного направления может быть решена назначением урсодезоксихолевой кислоты, влияющей на все этапы энтерогепатической циркуляции: синтез желчных кислот, холерез, выведение токсичных желчных кислот. Помимо этого, учитывая физиологическое значение желчи, ее участие в липолизе, недостаточное поступление желчи приводит к нарушению процессов пищеварения. Кроме того, желчь обладает мощными бактерицидными свойствами, поэтому внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы в сочетании с дисфункцией СО может способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что также усугубляет процессы пищеварения. В этой связи оправдано включение в комплекс терапии ферментных препаратов для коррекции относительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и нормализации процессов пищеварения (Креон® 10 000 ЕД во время еды) [9].

Таким образом, имеющиеся сегодня в практике здравоохранения диагностические и терапевтические ресурсы позволяют клиницисту осуществлять эффективную курацию пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта, профилировать прогрессирование заболевания и обеспечить высокое качество жизни больных. ■

Литература

1. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1377–1390.
2. Toouli F. Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management // *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24 (Suppl. 3): S57–62.
3. Geenen J.E., Hogan W.J., Dodds W.J. Sphincter of Oddi. In: Sivak M.V. ed. *Gastroenterological endoscopy*. Philadelphia, Saunders, 1987.
4. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Асафонова Н. А., Прянишников А. С., Иванов А. Н., Попова Е. В., Григорьева Ю. В. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // *Болезни органов пищеварения*, 2009. № 2. С. 48–53.
5. Амелин А. В. Клиническая фармакология мебеверина (Дюспаталина®) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Клин. фармакол. и тер.* 2001; 1: 1–4.
6. Boisson J., Coudert P., Depuis J. et al. Long term tolerance of mebeverine in French // *Med Chir Digest*. 1987; 16: 289–292.
7. Маев И. В., Самсонов А. А., Ульянкина Е. В. и др. Оценка эффективности Дюспаталина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей // *Врач*. 2007; 5: 5–8.
8. Hall T.C., Dennison A.R., Garcea G. The diagnosis and management of Sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review // *Langenbecks Arch Surg*. 2012, Aug; 397 (6): 889–98. Epub 2012, Jun 13.
9. Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А., Ардатская М. Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 11 (1): 18–21.
10. Минушкин О. Н., Масловский Л. В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2010. № 2–3. С. 27–32.

Принципы лечения холестатических заболеваний печени

А. Ю. Барановский*, доктор медицинских наук, профессор

К. Л. Райхельсон*, кандидат медицинских наук, доцент

Н. В. Семенов*, кандидат медицинских наук, доцент

Е. Г. Солоницин**, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России,

**ФГБУ ГКБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: печень, желчь, гепатоцит, билирубин, холестаз, внепеченочные проявления, кожный зуд, желтуха, обструкция желчных протоков, холедохотомия, билиарный цирроз, холангиография.

Под холестазом (cholestasis; греч. chole желчь + stasis стояние) понимают уменьшение или полное прекращение оттока желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка.

Напомним, что формирование желчи происходит в несколько этапов: 1) захват из крови ряда ее компонентов (желчные кислоты, билирубин, холестерин и др.) на уровне базолатеральной мембраны гепатоцитов; метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов; 2) выделение желчи через каналикулярную (билиарную) мембрану гепатоцитов в желчные канальцы; 3) дальнейшее формирование желчи в желчевыводящих путях, а в конечном счете, и в кишечнике [3, 7].

В функциональном отношении холестаз означает снижение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, желчных кислот). При выраженном холестазе может происходить «обратное поступление» в гепатоцит (а в большинстве случаев в кровь) веществ, которые должны выделяться с желчью. В результате желчь накапливается в гепатоцитах и гипертрофированных клетках Купфера (так называемый клеточный билирубиностаз) и в расширенных

каналикулах (каналикулярный билирубиностаз). При внепеченочном холестазе желчь находится в расширенных междольковых желчных протоках (дуктулярный билирубиностаз) и паренхиме печени в виде «желчных озер».

Холестаз, существующий в течение нескольких дней, вызывает потенциально обратимые ультраструктурные изменения. Персистирующий холестаз с сопутствующим воспалением и реакцией соединительной ткани ведет к необратимому холестазу, а через месяцы/годы к развитию билиарного фиброза и цирроза.

Классификация и основные причины холестаза. Различают вне- и внутрипеченочный холестаз (табл. 1). В первом случае речь идет о механической желтухе, при которой происходит обструкция и/или механическое повреждение внепеченочных желчных протоков. Внутрипеченочный холестаз обусловлен нарушением образования и транспорта желчи в гепатоцитах или повреждением внутрипеченочных желчных протоков (либо сочетанием этих механизмов) [6]. Внутрипеченочный холестаз подразделяется на интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), и экстралобулярный (дуктулярный), связанный с поражением внутрипеченочных желчных протоков [7].

Патогенез холестаза при механической обструкции очевиден и не требует детального рассмотрения.

Что же касается внутрипеченочного холестаза, то его развитие имеет многофакторный характер. Основные его

причины и механизмы развития представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, патогенез внутрипеченочного холестаза носит многофакторный характер:

- нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран. В основе этого явления могут лежать нарушения гепатобилиарного транспорта, такие как мутации генов белков-транспортёров и приобретенные дисфункции транспортных систем, обуславливающие нарушение каналикулярной или холангиоцеллюлярной секреции;
- изменение состава и текучести плазматических мембран гепатоцитов оказывает влияние на активность ферментов и рецепторов. Мембранная текучесть определяется соотношением фосфолипидов к холестерину. Сниженная мембранная текучесть обычно связана с повышенным содержанием холестерина, что имеет место при лекарственном холестазе (эстрогены, анаболические стероиды);
- нарушение цитоскелета гепатоцитов, которые приводят к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также могут служить причиной повышенной проницаемости межклеточных плотных контактов и приводят к обратному току желчи в синусоиды [7]; детергентное действие желчных кислот, накопление которых приводит к повреждению клеточных мембран, накоплению цитозольного кальция, активации внутриклеточных гидролаз и некро-

Основные причины холестаза

Внепеченочный холестаз	Внутрипеченочный холестаз	
	Гепатоцеллюлярный	Холангиоцеллюлярный
Холелитиаз Холангиокарцинома Сдавление желчных путей (лимфатические узлы в воротах печени, опухоли поджелудочной железы, большого дуоденального соска) Холангит, перихолангит Панкреатит, кисты, абсцесс поджелудочной железы Паразитарные инфекции: фасциолез, аскаридоз, клонорхоз, описторхоз, эхинококкоз Кисты общего желчного протока Дивертикулы 12-перстной кишки Аневризма печеночной артерии Атрезия желчных протоков Первичный склерозирующий холангит Синдром Миризи	Лекарственный (в том числе гормональные контрацептивы) Сепсис-, эндотоксемия-индуцированный холестаз Вирусные гепатиты Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит Холестаз при длительном парентеральном питании Генетические нарушения: доброкачественные и злокачественные семейные холестаза, внутрипеченочный холестаз беременных, эритропозитическая протопорфирия, синдром Алажиля Малигнизующие инфильтративные заболевания, заболевания крови, метастатические опухоли Доброкачественные инфильтративные заболевания: амилоидоз, саркоидоз, другие гранулематозы Паранеопластические синдромы: Ходжкинская лимфома, ренальная карцинома Нодулярная регенеративная гиперплазия Вазкулярные заболевания: синдром Бадда–Киари, веноокклюзионная болезнь, правожелудочковая сердечная недостаточность Цирроз печени	Лекарственный (в том числе гормональные контрацептивы) Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, синдромы их перекреста с аутоиммунным гепатитом, IgG4-ассоциированный холангит Идиопатическая дуктопения Билиарная гамартома Синдром Кароли Вторичный склерозирующий холангит: холангиолитиаз, ишемическая холангиопатия, инфекционный холангит, ассоциированный с ВИЧ, и другие формы иммунодепрессии

Этиология и патогенез внутрипеченочного холестаза

Локализация	Механизм холестаза	Этиология
Гепатоцеллюлярный	Снижение текучести (проницаемости) базолатеральной и (или) каналикулярной мембраны	Алкогольные и лекарственные поражения печени (в том числе гормональные контрацептивы), беременность
	Ингибирование Na ⁺ -K ⁺ -АТФазы и других мембранных переносчиков	Лекарственные поражения печени, бактериальные инфекции (эндотоксины)
	Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта	Вирусные, алкогольные, лекарственные гепатиты, эндотоксемии, сепсис, цирроз печени, доброкачественный возвратный холестаз, болезнь и синдром Байлера
	Нарушение формирования мицелл желчи, изменение состава желчных кислот	Идиопатические холестаза, заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением состава нормальной микрофлоры, парентеральное питание, синдром Целлвегера
Холангиоцеллюлярный	Нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости	Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, IgG4-ассоциированный холангит, билиарная гамартома, веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда–Киари, вторичный склерозирующий холангит, состояние после пересадки печени, идиопатическая дуктопения, билиарная атрезия, паранеопластические синдромы (при болезни Ходжкина, карциноме почки); нодулярная регенеративная гиперплазия; малигнизующие инфильтративные заболевания, заболевания крови, метастатические опухоли; синдром Алажиля; эритропозитическая протопорфирия; амилоидоз, саркоидоз и другие гранулематозы

зу гепатоцитов. Желчные кислоты ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброгенез, индуцируют экспрессию антигенов класса III главного комплекса гистосовместимости, предрасполагая к развитию аутоиммунных повреждений. Кроме того, они способствуют накоплению свободных радикалов, которые, в свою очередь, запускают активацию каспаз, что в конечном

итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия.

Заметим, что большинство из перечисленных выше факторов приводят к снижению активности S-аденозилметилсинтетазы, вследствие чего нарушается продукция S-адеметионина. Последнее усугубляет течения биохимических процессов в гепатоците; в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фос-

фолипидов, падает активность Na⁺-K⁺-АТФазы и других белков-переносчиков, что также влияет на текучесть мембран, захват и выведение компонентов желчи. Уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.) [1], которые являются главными детоксикационными субстанциями, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит обуславливает, в конечном итоге, цито-

лиз гепатоцитов при холестазах любого генеза [8].

Клинические проявления холестаза однотипны и не зависят от этиологии и механизмов его развития. Они обусловлены следующими факторами: 1) уменьшением количества или отсутствием желчи в кишечнике; 2) избыточным поступлением элементов желчи в кровь; 3) воздействием компонентов желчи на печеночные клетки и каналы.

Основным клиническим симптомом холестаза считается кожный зуд, который встречается не всегда. При сочетании холестаза с желтухой может отмечаться соответствующая окраска кожных покровов, потемнение мочи и изменение окраски кала. На коже больных кроме следов расчесов (спутников кожного зуда), можно увидеть и другие маркеры холестаза: сухость, гиперпигментацию, ксантомы и ксантелазмы. Длительно существующий холестаз, сопровождающийся стеатореей, приводит к нарушению всасывания жиров с развитием дефицита жирорастворимых витаминов, чаще всего выражающихся в развитии печеночной остеодистрофии.

С формированием билиарного цирроза появляются также признаки портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Печеночно-клеточная недостаточность развивается в среднем через 3–5 лет от начала возникновения холестатической желтухи. При некоторых заболеваниях (таких как первичный билиарный цирроз) портальная гипертензия может опережать формирование цирроза, формируясь по пресинуoidalному механизму.

Лабораторная диагностика холестаза направлена на выявление в сыворотке крови компонентов желчи либо признаков повреждения каналикулярных мембран гепатоцитов или билиарного эпителия.

Лабораторными маркерами холестаза являются: щелочная фосфатаза (билиарный изофермент), лейциламинопептидаза, гамма-глутамилтранспептидаза, 5'-нуклеотидаза. Также может наблюдаться повышение желчных кислот, билирубина, холестерина.

Рассмотрим основные направления терапии, оперативного лечения и немедикаментозных воздействий на холестаз и его последствия.

Диетотерапия

Дефицит солей желчных кислот в просвете кишечника диктует особенности диеты при холестазах. Наряду с адекватным потреблением белка и калорий

пациентам рекомендуется ограничение жиров до 40 г/сут. При необходимости жировой компонент пищи может восполняться энтеральными смесями, содержащими среднепеченочные триглицериды, которые перевариваются и абсорбируются в кишечнике даже при условии отсутствия желчных кислот. Стеаторея определяет необходимость обогащения пищи жирорастворимыми витаминами и кальцием (либо дополнительное назначение в виде лекарственных препаратов) [6]. Существуют рекомендации по ограничению потребления меди, поскольку она накапливается при холестазах в печени, однако они весьма спорны.

Этиологическое лечение

Этиотропная терапия разработана для ограниченного количества печеночных заболеваний, как правило, инфекционных. Если говорить о преимущественно холестатических заболеваниях, то несомненны успехи хирургических вмешательств, направленных на декомпрессию желчной системы.

Билиарная декомпрессия

Как лапароскопические, так и лапаротомные операции по-прежнему не теряют своей актуальности. Постепенно, с развитием малоинвазивных технологий, частота «больших» операций снижается. Ведь объемная операция это более серьезная травма для организма; кроме того, при эндоскопических методах сохраняется возможность для повторных, в том числе малоинвазивных вмешательств. Поэтому в большинстве случаев наши европейские и американские коллеги рассматривают эндоскопические способы лечения механической желтухи как методы первой линии. С их помощью, например, удается разрешить до 94% случаев обтурации желчных протоков, вызванных различными причинами.

В клиниках, где выполняется большое количество эндобилиарных вмешательств (по данным европейских исследований — более 40 в год), процент осложнений значительно ниже, чем в центрах, которые выполняют меньшее количество манипуляций.

Выбор способа устранения обструкции желчных протоков зависит от причины, вызвавшей желтуху. Принципиально можно выделить следующие способы эндоскопического пособия:

- папиллэктомия (удаление образований большого дуоденального соска (БДС));

- рассечение стриктуры;
- удаление причины желтухи (конкремент, паразиты, стент);
- дилатация стриктуры (баллонная, бужирование);
- стентирование (пластиковыми или металлическими саморасправляющимися стентами);
- фотодинамическая терапия;
- эндоультрасонографические (ЭУС) методики (холедохостомия, вирсунгостомия, дренирование кисты, абсцесса).

Разберем возможности каждого из методов.

Папиллэктомия применяется при доброкачественных образованиях БДС, вызвавших нарушение оттока из желчных или панкреатических протоков или имеющих высокий риск малигнизации. После удаления БДС выполняется стентирование холедоха и главного протока поджелудочной железы, для предотвращения отека устьев и развития рубцовых стенозов [13, 16].

Рассечение стриктуры применяется в случаях, когда доброкачественная неопуховая стриктура расположена в терминальном отделе протоков, не выше интрамуральной части. Фактически выполняется эндоскопическая папиллосфигтеротомия (ЭПСТ), которая может выполняться стандартным способом, после предрасщепления, или носить форму супрапапиллярной холедохотомии. В случае если не удается заканюлировать холедох непосредственно через устье, выполняется предрасщепление БДС от устья, с помощью торцевого (игольчатого) папиллотомы. Данная методика является более опасной и трудновыполнимой, особенно для начинающих эндоскопистов.

В ряде случаев, когда стриктура находится на уровне устья БДС или его ампулы, верхняя часть продольной складки может выбухать. В этих случаях выполняется рассечение выступающей части, без рассечения непосредственно устья БДС. Такая методика называется супрапапиллярная холедохотомия.

Практически любая лечебная манипуляция на желчных протоках, особенно если планируется повторение манипуляций (например, для замены стентов), начинается с облегчения последующего доступа, то есть выполнения ЭПСТ.

Иногда, чаще всего при холелитиазе, можно полностью устранить причину желтухи. Литоэкстракция может быть выполнена с помощью достаточно большого количества эндоскопических инструментов. Если конкремент боль-

шого размера, то предварительно выполняется его литотрипсия. К более эксклюзивным методам лечения холедохолитиаза относятся лазерная литотрипсия и электрогидравлическая литотрипсия. Эти методики применяются во время холангиоскопии. Однако в рутинной клинической практике они используются редко, из-за большой трудоемкости и высокой стоимости. По нашим данным более 96% конкрементов, даже больших размеров, могут быть извлечены эндоскопически. На сегодняшний день большой размер конкремента не является противопоказанием для выполнения эндоскопической литоэкстракции.

Казуистической причиной желтухи могут стать гельминты. Выполнение ЭПСТ, извлечение видимых крупных паразитов и дальнейшее медикаментозное лечение приводит к излечению от заболевания.

Если стриктура расположена выше интрамуральной части холедоха, требуется ее расширение. Для этого в эндоскопии применяют два метода: баллонная дилатация и бужирование. В зависимости от генеза стриктуры ее дилатация может быть окончательным или этапным методом лечения. В большинстве же случаев при доброкачественных стриктурах (стриктура холедохо-холедохеального анастомоза, билиодигестивного анастомоза, после холедохотомии, ишемические стриктуры у больных после пересадки печени) требуется несколько сеансов дилатации в течение 1–2 лет. При этом между манипуляциями в область стриктуры устанавливаются временные эндобилиарные стенты для предотвращения их сужения.

При злокачественных стриктурах дилатация может быть выполнена как этап манипуляции при стентировании или фотодинамической терапии.

Стентирование желчных протоков выполняется пластиковыми либо нитиновыми стентами. Оба вида имеют свои преимущества и недостатки.

Пластиковые стенты достаточно быстро в течение 2–5 месяцев забиваются густым желчным содержимым. Закупорка стентов снова приводит к нарастанию желтухи и развитию холангита. С другой стороны, эти стенты легко извлекаются и могут быть заменены на новые. Реканализация пластиковых стентов возможна, но не целесообразна.

Нитиновые (металлические) саморасправляющиеся стенты бывают покрытые и непокрытые. Эти стенты могут функционировать значительно дольше пластиковых (до 1–2 лет), однако их извлечение и замена быва-

ют значительно более сложной задачей. Установка саморасправляющихся стентов может быть рекомендована у пациентов с неблагоприятным прогнозом, предполагаемая продолжительность жизни которых не превышает 1 год (метастатическое поражение ворот печени, неоперабельные опухоли поджелудочной железы и желчных протоков). Еще одной отрицательной стороной нитиновых стентов является их высокая стоимость [17, 25, 27].

Фотодинамическая терапия — метод, заключающийся во внутривенном введении фотосенсибилизатора, который избирательно накапливается в тканях опухоли. В результате объем образования уменьшается, устраняется закупорка желчных протоков. Доказана эффективность и безопасность этого метода при холангиокарциноме [18, 24]. Методика является очень трудоемкой и дорогостоящей, поэтому пока не нашла широкого применения в клинической практике в Российской Федерации.

С развитием эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) развиваются и лечебные пункционные методы, выполняемые под контролем эндоскопического ультразвука. Так, для устранения механической желтухи в литературе описаны способы холедохо- и холестомии под контролем эндоскопической ЭУС. Метод заключается в пункции под ультразвуковым контролем расширенных желчных протоков или желчного пузыря через стенку двенадцатиперстной кишки или желудка, с последующим их стентированием. Фактически формируются билидигестивные анастомозы.

Бывают ситуации, когда холедох сдавлен кистой поджелудочной железы. В этом случае может быть выполнено дренирование кисты под ЭУС-контролем.

Краткий обзор эндоскопических методов диагностики и лечения механической желтухи показывает значительный прогресс в этом направлении за последнее время.

Патогенетическая терапия

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Единственным общепринятым препаратом для лечения большинства хронических холестатических заболеваний является УДХК. Способность лечить холестаз считается наиболее ценным свойством этого лекарственного средства.

УДХК является конкурентом токсичных желчных кислот при абсорбции в тонкой кишке, а также на мембране гепатоцитов и холангиоцитов.

Считается, что положительное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными желчными кислотами (за счет подавления их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке).

Кроме того, УДХК стимулирует транспорт желчных кислот и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах. Она влияет на ряд процессов, связанных с белками-транспортёрами гепатоцита: их транскрипционную регуляцию; включение в апикальную мембрану; фосфорилирование и дефосфорилирование в местах действия; а также воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальций-зависимой альфа-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез).

Собственно цитопротективное действие УДХК при холестазе определяется ее способностью, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, встраиваться в клеточную мембрану, повышая устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта.

Иммуномодулирующие свойства УДХК обусловлены преимущественно снижением пула токсичных желчных кислот, которые при холестазе индуцируют экспрессию молекул HLA I и II класса на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами. Длительный прием УДХК угнетает экспрессию HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализует активность цитотоксических Т-лимфоцитов, влияет на экспрессию дипептидилпептидазы-4 и образование интерлейкина-2, уменьшает повышенное содержание эозинофилов, снижает синтез иммунокомпетентного IgM в сочетании с уменьшением продукции аутоантител.

Дополнительными механизмами воздействия УДХК могут служить ингибирование апоптоза холангиоцитов и гепатоцитов (влияя прежде всего на выход цитохрома С из митохондрий в цитозоль и запуск каскада каспаз) и антиоксидантные свойства, изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот, влияние на регенерацию печени.

Антифибротический эффект УДХК обусловлен снижением содержания активаторов фиброгенеза и непосред-

ственным угнетением активности звездчатых клеток. Предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков [2, 5].

Многообразие эффектов УДХК определяет достоверное уменьшение прогрессирования фиброза при ряде заболеваний печени.

Наиболее убедительно доказано положительное действие УДХК при таком истинно холестатическом заболевании, как первичный билиарный цирроз. В комбинированном анализе французских, канадских и северо-американских когорт больных при 2–4-летнем наблюдении отмечено снижение смертности и необходимости трансплантации печени в группах с умеренным и тяжелым течением заболевания [34]. «Барселонское» исследование 192 пациентов, получавших УДХК сроком 1,5–14 лет, показало, что выживаемость у «ответчиков» на УДХК (ответ оценивался по уровню снижения щелочной фосфатазы) была выше предсказанной по прогностической модели Мейо и соответствовала популяционной [33].

Доза УДХК 13–15 мг/кг/сут при большинстве холестатических заболеваний имеет преимущество по биохимическому ответу и стоимости в сравнении с низкими и высокими дозами [10]. Исключением является муковисцидоз, где рекомендуются дозы 20–30 мг/кг/сут [19]. При первичном склерозирующем холангите рекомендуемые дозы не определены.

Имеются данные о положительном влиянии УДХК на лекарственный холестаз, в том числе обусловленный одним из наиболее часто вызывающих гепатотоксичность препаратов — амоксицилином/клавулатом [28].

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL, 2009) при лечении холестатических заболеваний рекомендует обязательное назначение УДХК в качестве базисной терапии при ряде болезней печени: первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, муковисцидозе, прогрессирующем семейном холестазе 3-го типа (PFIC 3), внутрипеченочном холестазе беременных и обсуждает ее назначение при лекарственном холестазе и доброкачественном семейном холестазе.

На сегодня оригинальный препарат УДХК — Урсо (Япония) в России отсутствует. В этой ситуации при выборе генерических препаратов, широко

представленных на отечественном фармацевтическом рынке, следует руководствоваться прежде всего соотношением «цена/качество». Появившийся в последние годы отечественный препарат УДХК Урдокса по нашим клиническим впечатлениям не уступает ранее зарегистрированным в нашей стране генерическим формам.

S-аденозил-L-метионин (SAMe) также применяется при ряде заболеваний печени в качестве антихолестатического средства. Его участие в процессах сульфатирования, в т.ч. желчных кислот и таурина, приводит к уменьшению пула токсичных свободных желчных кислот, что улучшает выведение их из гепатоцита и способствует их элиминации почками. Участие в синтезе структурных белков и фосфолипидов обеспечивает стабилизацию мембран клеток и митохондрий и тем самым улучшает функционирование транспортных систем. Имеются экспериментальные данные о том, что SAMe уменьшает апоптоз, индуцированный желчными кислотами, хотя и в меньшей степени, чем УДХК [12].

Эффективность SAMe была показана у пациентов с хроническим холестазом различного генеза [20, 21]. В рандомизированных клинических исследованиях он продемонстрировал способность увеличивать продолжительность жизни пациентов с алкогольным циррозом печени [30]. EASL (2009) обсуждает его назначение при внутрипеченочном холестазе беременных в качестве препарата второй линии. В экспериментальных работах SAMe предотвращал холестаз, вызванный эстрогенами. В рандомизированном исследовании [32], включавшем 72 пациента с псориазом, показана возможность SAMe профилактировать гепатотоксичное действие циклоспорина А, который ингибирует транспорт желчных кислот и редуцирует билиарный глутатион. Антидепрессивный эффект SAMe определяется повышением уровня серотонина, что может сближать его по эффектам с применяющимися при холестаз-индуцированном кожном зуде сертралином.

Глюкокортикостероиды (ГКС) снижают уровень билирубина при печеночно-клеточной желтухе (преднизолоновая проба), но не оказывают влияния собственно на холестаз. Их назначение может уменьшать такие симптомы, как кожный зуд. В то же время прием ГКС приводит к резкому снижению минеральной плотности костной ткани, увеличивая риск развития остеопороза,

а также повышает риск развития других неблагоприятных явлений.

Поэтому ГКС рекомендуются при ограниченном числе холестатических заболеваний, где иммуносупрессия оказывает основное патогенетическое воздействие (IgG4-холангиопатия, аутоиммунный гепатит).

Агонисты ядерных рецепторов. В 2011 году объявлено об успехе II фазы клинического исследования препарата нового класса — обетихолевой кислоты (Obeticholic Acid (INT-747)), являющейся агонистом фарнезоидных X-рецепторов (Farnesoid X receptor (FXR)). Монотерапия этим препаратом у 59 пациентов с первичным билиарным циррозом в течение 12 недель привела к значительному снижению щелочной фосфатазы в сравнении с плацебо. Это наиболее вероятный кандидат на место нового эффективного препарата в лечении первичного билиарного цирроза.

Трансплантация печени остается единственным методом лечения пациентов при прогрессирующем течении заболевания и развитии печеночной декомпенсации либо малигнизации. На более ранних стадиях хронических холестатических заболеваний в качестве показаний для включения в лист ожидания могут рассматриваться инвалидизирующая слабость, резистентный кожный зуд, тяжелый остеопороз.

Лечение внепеченочных проявлений

Основными внепеченочными проявлениями холестаза являются утомляемость и кожный зуд.

Лечение кожного зуда. Европейская и Американская ассоциации по изучению болезней печени единодушны в выборе препаратов для лечения холестатического кожного зуда [19, 29].

I линия: секвестранты желчных кислот (холестирамин — 4 г 4 раза/сут).

II линия: рифампицин (150–300 мг/сут с возможным повышением дозы до 600 мг/сут).

III линия: пероральные антагонисты опиатов (налтрексон 50 мг/сут).

IV линия: сертралин (75–100 мг/сут).

В рекомендациях EASL особо отмечено, что при неэффективности указанных препаратов могут быть использованы экспериментальные методы лечения и обсуждаться вопрос о ранней трансплантации печени.

Секвестранты желчных кислот (холестирамин) используются многие десятилетия, хотя, как для большинства «ста-

рых» препаратов, достойная доказательная база по их применению отсутствует. В Российской Федерации холестирамин, к сожалению, последние годы отсутствует.

Рифампицин является индуктором X-рецепторов прегнана, регулирующих биосинтез, детоксикацию и транспортировку токсичных желчных кислот, поэтому при холестазах рифампицин, возможно, оказывает не только симптоматический, но и патогенетический эффект. Эффективность рифампицина сохраняется и при длительном применении (2 года) [11]. Случаи гепатотоксичности рифампицина при холестатических заболеваниях печени относительно редки [11]. Тем не менее, его назначение требует обязательного биохимического контроля показателей печени [28].

Пероральные антагонисты опиатов (Налтрексон), вероятно, действуют на зуд за счет снижения опиоидергической нейротрансмиссии, а селективный ингибитор обратного захвата серотонина Сертралин предположительно влияет на перцепцию зуда [15].

Антигистаминные препараты, фенобарбитураты и ондансетрон больше не рекомендуются для лечения холестатического зуда в связи с низкой эффективностью и побочными эффектами.

К другим возможным методам купирования зуда относятся экстракорпоральные методики: альбуминовый диализ, плазмаферез.

Физиотерапия: ультрафиолетовое облучение по 9–12 минут ежедневно в некоторых случаях позволяет уменьшить кожный зуд и гиперпигментацию [6].

Утомляемость, усиливающаяся с прогрессией заболевания, является одной из важных проблем при ряде холестатических заболеваний. Для ее лечения пока не существует специфической терапии.

С целью уменьшения утомляемости EASL рекомендует лечение сопутствующих состояний (гипотиреоз, анемия, диабет, депрессия), исключение факторов, способствующих автономной дисфункции и нарушениям сна (избыточное назначения гипотензивных препаратов, вечернее употребление кофеина), использование методов психологической поддержки [19].

Перспективным представляется использование модафинила (аналептика, исходно разработанного для лечения нарколепсии), использованного в пилотных исследованиях для лечения утомляемости при первичном билиарном циррозе [23].

Лечение осложнений хронического холестаза

Специфическим осложнением хронических холестатических заболеваний является дефицит жирорастворимых витаминов и остеопороз.

Остеопороз. Профилактика остеопороза подразумевает прежде всего исключение дополнительных факторов риска его развития (курение, низкую физическую активность и т. п.), гормонозаместительная постменопаузальных женщин.

Традиционно при хроническом холестазах рекомендуется постоянное применение препаратов кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), хотя эффективность этого не доказана EASL [19]. При выраженных костных болях может быть эффективно курсовое парентеральное введение глюконата кальция в дозе 15 мг/кг сутки [6].

При развитии выраженного остеопороза, а тем более спонтанных переломов рекомендуются бифосфонаты, прежде всего Алендронат, по эффективности которого имеется достаточная доказательная база [37]. Имеются данные и по применению парентеральных бифосфонатов. Результаты применения флуорида натрия и селективного модулятора эстрогеновых рецепторов ралоксифена при гепатогенном остеопорозе ограничены и противоречивы.

Дефицит жирорастворимых витаминов. Назначение витамина D рассматривается прежде всего как профилактика остеопороза. Пероральное применение витаминов А, Е и К рекомендуется, как правило, при клинически выраженной стеаторее либо при снижении их концентраций в крови [19]. Парентеральные формы витамина К назначаются для профилактики кровотечений (например, при проведении инвазивных процедур на фоне холестаза) [19].

В заключение скажем, что глубокое понимание механизмов развития холестаза и выявление его причин могут служить ключом в терапевтической и/или хирургической тактике ведения подобной категории пациентов. ■

Литература

1. Ивашкин В. Т., Бугверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: Вести, 2001. 102 с.
2. Надинская М. Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium Medicum. 2003. V. 5. № 6. С. 318–322.

3. Подымова С. Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998. 704 с.
4. Подымова С. Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций // Consilium Medicum. 2004. 6 (2). С. 3–6.
5. Потяженко М. М., Невоит А. В. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой // Здоров'я України, 2007. № 18. С. 68–71.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-медицина, 1999. 864 с.
7. Яковенко Э. П. Нарушение желчеобразования и методы их коррекции // Consilium Medicum. 2002. Экстравыпуск. С. 3–5.
8. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. Внутрипеченочный холестаз — от патогенеза к лечению // Практ. врач. 1998. № 13. С. 20–23.
9. Anderson J. M. Leaky + Sunetion and Cholestas: a tight correlation // Gastroenterology. 1996. V. 110. P. 1662–1665.
10. Angulo P., Dickson E. R., Therneau T. M. et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial // J. Hepatol. 1999. V. 30. № 5. P. 830–835.
11. Bachs L., Pares A., Elena M. et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis // Gastroenterology. 1992. V. 102, № 6. P. 2077–2088.
12. Benz C., Angermuller S., Kloters-Plachky P., Sauer P., Stremmel W., Stiehl A. Effect of S-adenosylmethionine versus tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes // Eur. J. Clin. Invest. 1998. V. 28 (7). P. 577–583.
13. Boix J., Zuniga V. L., de Vega Moreno V., Domenech E., Gassull M. A. Endoscopic resection of ampullary tumors: 12-year review of 21 cases // Surg. Endosc. 2009. V. 23. P. 45–49.
14. Bianci G., Bugianesi E., Ronchi M. et al. Glutathione kinetics in normal man and in patients with liver cirrhosis // J. Hepatol. 1997. V. 26 (3). P. 606–613.
15. Browning J., Combes B., Mayo M. J. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. 2003. V. 98. P. 2736–2741.
16. Cheng C., Sherman S., Fogel E. L., McHenry L., Watkins J. L., Fukushima T., Howard T. J., Lazzell-Pannell L., Lehman G. A. L. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae // Gastrointest. Endosc. 2004. V. 60. P. 757–764.
17. Davids P. H., Groen A. K., Rauws E. A. et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction // Lancet. 1992. V. 340. P. 1488.
18. Dumoulin F. L., Gerhardt T., Fuchs S. et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma // Gastrointest. Endosc. 2003. V. 57. P. 860.

19. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // *Journal of Hepatology*. 2009. V. 5. P. 237–267.
20. *Fiorelli G.* S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial // *Current Therapeutic Research*. 1999. V. 60 (6). P. 335–348.
21. *Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C.* Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study // *Gastroenterology*. 1990. V. 99 (1). P. 211–215.
22. *Fumex F., Coumaros D., Napoleon B.* et al. Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from a prospective multicenter evaluation // *Endoscopy*. 2006. V. 38. P. 787.
23. *Ian Gan S., de Jongh M., Kapla M. M.* Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience // *Dig. Dis. Sci*. 2009. V. 54 (10). P. 2242–2246.
24. *Harewood G. C., Baron T. H., Rumalla A.* et al. Pilot study to assess patient outcomes following endoscopic application of photodynamic therapy for advanced cholangiocarcinoma // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2005. V. 20. P. 415.
25. *Hintze R. E., Abou-Rebyeh H., Adler A.* et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors // *Gastrointest. Endosc.* 2001. V. 53. P. 40.
26. *Isayama H., Komatsu Y., Tsujino T.* et al. A prospective randomised study of «covered» versus «uncovered» diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction // *Gut*. 2004. V. 53. P. 729.
27. *Kaassis M., Boyer J., Dumas R.* et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study // *Gastrointest. Endosc.* 2003. V. 57. P. 178.
28. *Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P.* et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium-induced intrahepatic cholestasis: report of two cases // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2000. V. 12. P. 365–368.
29. *Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R.* et al. Primary Biliary Cirrhosis // *Hepatology*. 2009. V. 50 (1). P. 291–308.
30. *Mato J. M., Camara J., de Fernandez P. J., Caballeria L., Coll S., Caballero A.* et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J. Hepatol*. 1999. V. 30. P. 1081–1089.
31. *Nam Q. N., Kenneth F. B., Janak N. S.* Cholangioscopy and pancreatoscopy // *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009. V. 70 (6).
32. *Neri S., Signorelli S. S., Ierna D., Mauceri B., Abate G., Bordonaro F., Cilio D., Malaguarnera M.* Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in cyclosporin-induced cholestasis // *Clinical Drug Investigation*. 2002. V. 22. P. 191–195.
33. *Pares A., Caballeria L., Rodes J.* et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial // *J. Hepatol*. 2000. V. 32 (4). P. 561–566.
34. *Poupon R. E., Lindor K. D., Cauch-Dudek K.* et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology*. 1997. V. 113 (3). P. 884–890.
35. *Prince M. I., Burt A. D., Jones D. E.* Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis // *Gut*. 2002. V. 50 (3). P. 436–439.
36. *Terg R., Coronel E., Sorda J.* et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study // *J. Hepatol*. 2002. V. 37 (6). P. 717–722.
37. *Zein C. O., Jorgensen R. A., Clarke B., Wenger D. E., Keach J. C., Angulo P., Lindor K. D.* Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial // *J. Hepatol*. 2000. V. 32. P. 561–566.

Урдокса®

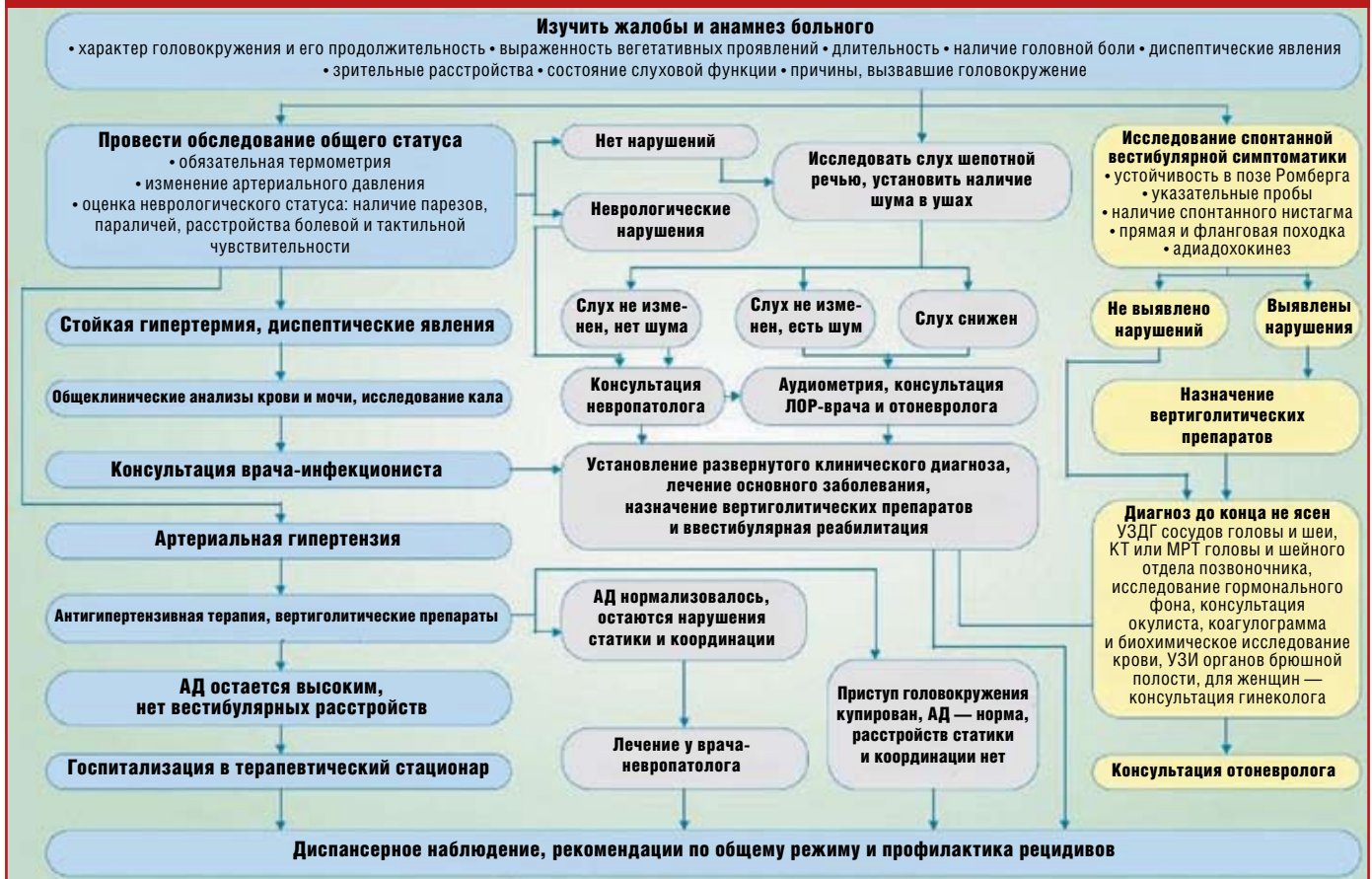
Урсодезоксихолевая
кислота
(Урдокса®)



ЗАО «Фармпроект»
192236, г. Санкт-Петербург,
ул. Софийская, д.14.
Тел.: (812) 331-93-11
Факс: (812) 331-93-10
www.farmproekt.ru
sales@farmproekt.ru



Рис. Алгоритм обследования пациентов с головокружением в амбулаторных условиях [9]*



*С. В. Морозова. Особенности комплексной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств // Лечащий Врач. 2012. № 7.

Таблица

Различия между СД 1-го типа, 2-го типа и СД, обусловленным хроническим панкреатитом [13]*

Диагностические критерии	СД 1-го типа	СД 2-го типа	СД, обусловленный ХП
Кетоацидоз	Часто	Редко	Редко
Гипергликемия	Тяжелая	Мягкая	Мягкая
Периферическая чувствительность к инсулину	Нормальная/повышена	Понижена	Повышена
Печеночная чувствительность к инсулину	Нормальная	Высокая	Низкая
Содержание инсулина в крови	Низкое	Высокое	Низкое
Уровень глюкагона в крови	Нормальный/повышен	Нормальный/повышен	Низкий
Панкреатический пептид	Высокий	Повышен	Низкий
Глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (GIP)	Нормальный/низкий	Нормальный/высокий	Низкий
Глюкагонподобный пептид-1 (GLP-1)	Нормальный	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий
Возраст возникновения СД	Детский/юношеский	Средний	Любой

* Л. В. Винокурова, И. С. Шулятьев, Г. Г. Варванина, В. Н. Дроздов. Нарушение внутрисекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Лечащий Врач. 2012. № 7.

Сравнительная характеристика энтеросорбентов*

Торговое название препарата	Международное непатентованное название и форма выпуска	Площадь активной поверхности на 1 г сорбента	Травматичность частичек для слизистой кишечника	Рекомендуемые дозировки	Возможные побочные эффекты
Уголь активированный	Уголь активированный, порошок и таблетки	1,5–2 м ² на 1 г	Да	При отравлениях по 20–30 г на прием в виде взвеси в воде. При метеоризме внутрь по 12 г (в воде) 3–4 раза в день	Запор или понос, обеднение организма витаминами, гормонами, жирами, белками.
Карболен	Уголь активированный, таблетки	1–1,5 м ² на 1 г	Да	0,51 г 3–4 раза в день	Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности кишечника, обеднение организма биологически активными веществами
Сорбекс	Уголь активированный, гранулы	2–4 м ² на 1 г	Да	7–8 г 3 раза в день	Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности кишечника, обеднение организма биологически активными веществами
Карболонг	Уголь активированный косточковый, порошок	1,5–3 м ² на 1 г	Да	5–8 г 3 раза в день	Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности кишечника, обеднение организма биологически активными веществами
Полифепан	Природный полимер лигнин, порошок	16–20 м ² на 1 г	Нет	0,5–1 г/кг в 3 приема	Запор, при длительном применении — гиповитаминоз, нарушение всасывания питательных веществ
Смекта	Диосмектит. Алюминиевомагнийселикат природного происхождения, порошок	100 м ² на 1 г	Нет	9–12 г в сутки, в 3–4 приема	Запор, при длительном применении гиповитаминоз, нарушение всасывания питательных веществ
Энтеросгель	Гидрогель метилкремниевой кислоты (полидиметилсилоксана полигидрат)	150 м ² на 1 г	Нет	30–40 г 3 раза в сутки	При почечной или печеночной недостаточности отвращение к препарату после двух-трехкратного приема. Тошнота, метеоризм
Атоксил, Полисорб МП [2]	Сверхвысокодисперсный диоксид кремния (кремнезем)	Более 400 м ² на 1 г	Нет	150 мг/кг 3–4 раза в сутки (в сложных случаях доза может быть увеличена в 2 раза)	Редко: аллергические реакции, запор

* В. А. Ревякина. Опыт применения энтеросорбентов в комплексном лечении атопического дерматита у детей // Лечащий Врач. 2011. № 4.

Лечение ревматоидного артрита базисными противовоспалительными препаратами

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: ревматоидный артрит, воспалительный процесс, иммунитет, низкая активность заболевания, ремиссия, синовиальная оболочка, костная эрозия, деструктивный артрит, индекс активности болезни, базисная противовоспалительная терапия.

Лечение ревматоидного артрита (РА), заболевания с неизвестной этиологией, сложным многокомпонентным патогенезом, чрезвычайной вариабельностью вариантов дебюта и течения, всегда представляло определенные трудности для практикующего врача.

Очевидно, что успех лечения во многом зависит от ранней диагностики и, соответственно, раннего начала патогенетической терапии. Последние классификационные критерии РА облегчают эту задачу, так как, используя их, врач в большинстве случаев может установить диагноз РА в течение первых 3–4 месяцев [1].

Лечение РА ориентировано на подавление активности и прогрессирования заболевания. Для лечения воспалительного процесса используются два вида терапии: 1) симптоматическая терапия нестероидными (НПВП) или глюкокортикоидными (ГК) противовоспалительными препаратами и 2) терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Симптоматические средства способны уменьшить выраженность воспаления в синовиальной оболочке, уменьшить боль и скованность, однако эти препараты не влияют на течение РА.

Лечение синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) начинают сразу после установления диагноза РА (уровень доказательности Ia, уровень соглашения $9,9 \pm 0,4$) [2]. При раннем начале лечения (первые 3–6 месяцев) у большинства пациентов возможно добиться ремиссии или течения РА с низкой активностью [3–6], что по современным представлениям и является основной целью лечения РА [7]. Задержка с назначением БПВП приводит к уменьшению эффекта лечения. При анализе 14 ран-

Таблица 1

Параметр	БПВП		Плацебо		Разница между БПВП и плацебо (%)
	Число больных	%	Число больных	%	
Всего	1178	43	262	10	33
Пол:					
мужской	371	46	72	15	31
женский	807	41	190	8	33
Общая оценка артрита больным (визуальная аналоговая шкала, ВАШ): < 50 мм	222	39	42	5	34
> 50 мм	943	44	212	11	33
ФК (Steibrocker)					
I–II	710	43	166	13	30
III	194	38	96	4	34
Длительность РА:					
< 1 года	312	52	10	20	32
1–2 года	148	43	9	22	21
2–5 лет	245	44	36	14	30
5–10 лет	213	39	72	7	32
> 10 лет	260	35	135	9	26

доминированных клинических исследований (РКИ) была оценена частота развития эффекта у 1440 больных (1178 получали различные БПВП и 262 — плацебо) при различной длительности РА учитывались демографические факторы (пол, возраст), функциональный класс (ФК) по Steibrocker, клинико-лабораторные параметры активности болезни (боль, число болезненных суставов (ЧБС), число воспаленных суставов (ЧВС), СОЭ, опросник состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire) и др.) [8]. При любой длительности РА различия в частоте развития эффекта между активным лечением и плацебо были примерно одинаковы — около 30%. По мере увеличения длительности РА эффективность БПВП снижалась с 52% «ответчиков» (< 1 года) до 35% «ответчиков» (> 10 лет) (табл. 1).

Помимо раннего начала лечения РА БПВП, необходим и жесткий контроль за выраженностью достигнутого эффекта, со своевременной коррекцией терапии. При таком подходе, как это было показано в ряде исследований [9–13], результат лечения лучше, чем при рутин-

ном подходе. Это послужило основанием для формирования концепции современного лечения РА. В последние годы большинство стран Европы, включая и Российскую Федерацию, поддержали инициативу «Лечение РА до достижения цели» (в оригинале — инициатива «Treat to target» — T2T) [7].

Общие принципы инициативы T2T:

- А) Лечение ревматоидного артрита следует проводить на основании совместного решения пациента и ревматолога.
- Б) Основная цель при лечении больного ревматоидным артритом — обеспечить максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, путем контроля клинических проявлений, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функционирования и социальных возможностей пациента.
- В) Устранение воспаления — наиболее важный способ достижения этих целей.
- Г) Для оптимизации исходов при ревматоидном артритом лечение следует проводить до достижения определенной

цели, контролируя активность заболевания и соответствующим образом корректируя терапию.

Первый пункт этих рекомендаций ставит перед врачом задачу обязательного обучения больного для того, чтобы он осознанно участвовал в лечении. Пациенту необходимо разъяснить, что такое хроническое заболевание, какова цель лечения, необходимость длительного многомесячного непрерывного лечения для предотвращения тяжелых исходов и осложнений РА (выраженной деструкции, утраты функции, амилоидоза и пр.).

Основные рекомендации инициативы Т2Т определяют главную цель лечения — достижение клинической ремиссии или, как альтернатива, низкой активности РА, что должно поддерживаться в течение всего периода болезни. Для достижения этой цели больные с умеренной/высокой активностью болезни должны осматриваться ежемесячно, при стабильно низкой активности — реже, раз в 3–6 месяцев, с регистрацией количественных параметров активности и использованием валидированных индексов. Таким образом, врач на каждом визите должен объективно оценить динамику активности болезни. При отсутствии достижения цели (ремиссии или низкой активности, т. е. индекс активности болезни DAS28 > 3,2) через 3 месяца следует принять решение о коррекции терапии. Если врач видит отчетливую стабильно нарастающую тенденцию к улучшению, нет необходимости менять терапию каждые 3 месяца и следует подождать, когда улучшение прекратится и смена терапии станет обоснованной.

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) лечение РА начинают с монотерапии БПВП, а не с комбинации препаратов, и первым БПВП, назначаемым сразу после установки диагноза РА, должен быть Метотрексат (MTX) [2], по рекомендациям ACR (Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology) первыми БПВП могут быть MTX и лефлуноמיד (LEF) [14]. Метаанализ 2008 года [15] показал равнозначную эффективность без значительных различий в переносимости и длительности применения между БПВП (MTX, LEF и Сульфасалазин (SSZ)), которые являются препаратами, наиболее часто применяемыми при РА. В настоящее время Сульфасалазин редко используется как первый препарат в лечении РА (при низкой активности серонегативного варианта болезни).

Метотрексат является высокоэффективным препаратом [16, 17], причем его

эффект является дозозависимым [18]. Минимальная терапевтическая доза MTX составляет 10 мг/неделю, но при умеренной/высокой активности РА она должна быть увеличена в течение первых месяцев лечения до 15 мг/нед, а далее доза корректируется в зависимости от успеха лечения. Применяется как в таблетированной, так и в парентеральной форме.

И терапевтические эффекты, и токсичность MTX определяются фолатзависимыми механизмами. Подавление активности дигидрофолатредуктазы, ведущее к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении очень высоких доз MTX онкологическим больным и составляет основу антипролиферативного действия препарата. При использовании низких доз MTX в ревматологии ингибция дигидрофолатредуктазы, вероятно, имеет меньшее значение, а клиническая эффективность связана с действием его глутамированных производных. Весьма вероятно, что на фоне лечения низкими дозами MTX именно накопление метаболитов приводит к противовоспалительному и мягкому иммуносупрессивному эффекту. Таким образом, низкие дозы Метотрексата, используемые в лечении РА, приводят к противовоспалительному эффекту, а не к цитотоксическому, что имеет место при использовании высоких доз MTX в лечении опухолей [19].

Препарат обладает быстрым началом действия (в течение 2–3 месяцев) и дозозависимым эффектом [20]. В таблетированной форме препарата назначается 1 раз в неделю по 2,5 мг через 12 часов, вначале в пробных дозах 5 мг и 7,5 мг/нед, далее доза увеличивается до терапевтической. При применении парентеральных форм лечение также начинают с пробной дозы (5–7,5 мг/нед), далее доза может варьировать от 10 до 30 мг/неделю в зависимости от эффективности и переносимости. В контролируемом многомесячном исследовании было выявлено преимущество формы для подкожного введения перед таблетированной: более высокая эффективность при использовании одинаковых доз [21].

Лефлуноמיד (Арава) является дери­ватом изоксазола, создан специально для лечения РА, хотя в последние годы он начал использоваться и для лечения псориатической артропатии. Лефлуноמיד является «пролекарством», в желудочно-кишечном тракте и плазме быстро превращается в активный метаболит — малонитриламид (A77 1726), имеющий, в отличие от лефлуномида, открытое боковое ароматическое кольцо. Именно действием активного мета-

болита A77 1726 опосредован эффект лефлуномида.

По данным многочисленных экспериментальных исследований основным механизмом действия лефлуномида на активированные клетки является угнетение de novo синтеза пиримидиновых нуклеотидов в поздней G1-фазе клеточного цикла [22]. Предполагают, что лефлуноמיד действует избирательно на активированные Т-клетки, в то время как преобладающее большинство лимфоцитов находятся в фазе G0 до тех пор, пока не появится потребность в иммунном ответе [23]. Под воздействием метаболита A77 1726 не уменьшается количество клеток и внутриклеточная концентрация белков в угнетенных клетках после 72 часов воздействия метаболита A77 1726 в концентрации 100 мкмоль/л остается такой же, как в клетках в состоянии покоя. Лефлуноמיד не влияет на фагоцитоз человека. Все вышеперечисленные свойства позволяют рассматривать лефлуноמיד в большей степени как иммуномодулятор, нежели как иммунодепрессант.

Угнетение Т-клеточного аутоиммунного ответа сопровождается снижением синтеза провоспалительных цитокинов (интерферона-гамма, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина-бета (IL-бета), простагландина E2), оксида азота и матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-12) в крови и в культуре синовиальной ткани больных РА. Недавно получены данные о противовоспалительном эффекте лефлуномида в отношении культуры моноцитов и макрофагов синовиальной оболочки больных РА: показано уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов культурами клеток [24].

Из-за длительной элиминации A77 1726 лечение лефлуноמידом рекомендуется начинать с насыщающей дозы 100 мг в течение 3 дней для достижения устойчивой равновесной концентрации препарата в плазме крови. Без насыщающей дозы лекарства для достижения равновесной концентрации A77 1726 потребуются около 2 месяцев. В ходе многочисленных исследований терапевтическая доза определена как 20 мг/сутки (при слабых симптомах непереносимости возможно временное уменьшение дозы до 10 мг/сутки). Выведение препарата осуществляется желудочно-кишечным трактом (48%) и почками (43%). Возраст и пол не оказывают влияние на фармакокинетику A77 1726; однако у больных РА отмечается более высокая плазменная концентрация свободной фракции A77 1726.

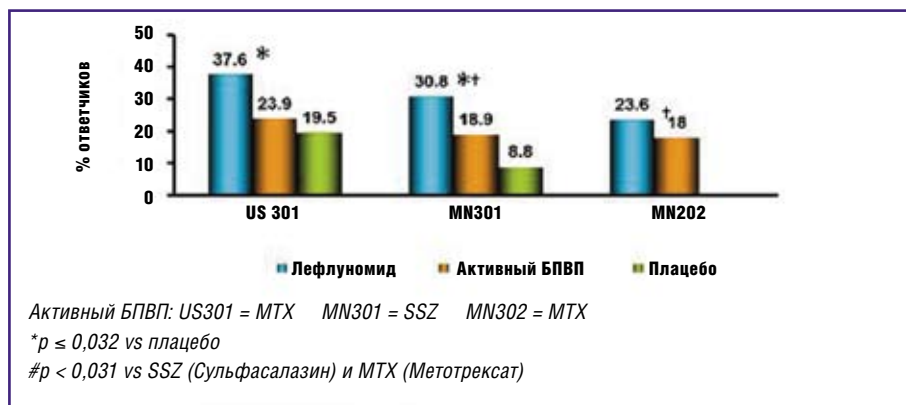


Рис. 1. При назначении лефлуномида с насыщающей дозой эффект развивается через 4 недели [31]



Рис. 2. Динамика индексов DAS у больных РА на фоне лечения лефлуномидом [28]

Таблица 2

Скорость развития эффекта лефлуномида (% улучшения) [28]

Месяц лечения	Число болезненных суставов, %	Число воспаленных суставов, %	С-реактивный белок, %
1 месяц	25	20	48
2 месяца	39	32	72
3 месяца	46	43	67
4 месяца	76	59	69
5 месяцев	61	46	58
6 месяцев	71	58	60
8 месяцев	74	60	56
10 месяцев	66	62	74
12 месяцев	81	63	85

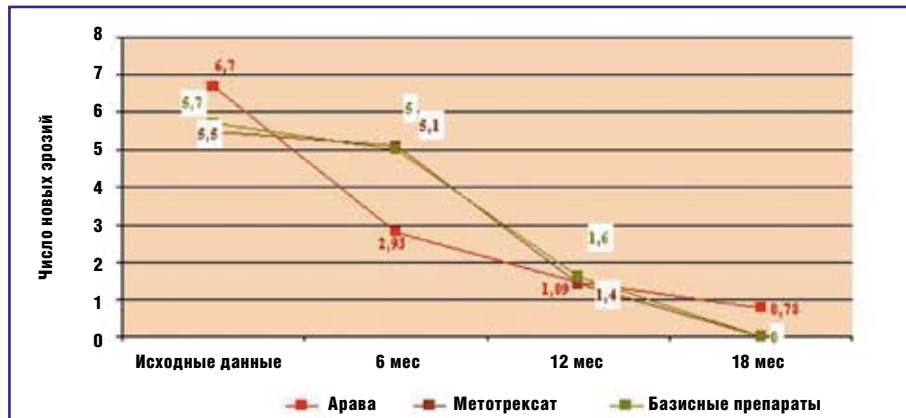


Рис. 3. Изменение числа эрозий у больных РА на фоне лечения лефлуномидом, Метотрексатом и др. базисными препаратами

Метаболизм лекарства происходит быстрее у курильщиков.

Хотя в целом эффективность LEF и MTX равнозначна [15], но клиническая эффективность LEF имеет ряд особенностей.

Следует отметить очень быстрое развитие эффекта при применении LEF. Эффект LEF проявляется через 4 недели от начала приема, что продемонстрировано в зарубежных исследованиях (рис. 1) [31] и подтверждено нашим собственным опытом [25–28]. Уже через 1 месяц после начала лечения (табл. 2) отмечается отчетливое уменьшение выраженности суставного синдрома и заметное снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ) — практически в 2 раза [28]. Известно, что СРБ является лабораторным тестом, гораздо более тесно коррелирующим с активностью РА, чем СОЭ. При продолжении лечения эффект препарата быстро нарастает в течение первых 4–5 месяцев и продолжает увеличиваться при продолжении лечения до 12 месяцев.

Оценивая динамику индекса активности болезни (Disease activity score, DAS) в различной его модификации — DAS 4, DAS 28 (рис. 2), можно увидеть, что Арава через 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев достоверно снижала активность заболевания, причем выраженность уменьшения DAS соответствовала хорошему эффекту терапии (критерии EULAR). Из рис. 2 видно, что уже через 3–4 месяца средний уровень активности соответствовал низкой.

Такое быстрое подавление активности РА при приеме LEF обусловило и еще одну особенность препарата. При сравнении влияния лефлуномида на деструктивный процесс в суставах с базисным действием Метотрексата и Сульфасалазина было показано, что эффект LEF сопоставим с действием Метотрексата, но превышает действие Сульфасалазина [29–31]. По нашим многолетним исследованиям влияния базисных препаратов на темпы деструкции при РА (рис. 3) было показано [32], что только под влиянием LEF выраженное уменьшение числа новых эрозий отмечается уже в первые 6 месяцев лечения. Под влиянием всех других базисных средств, включая Метотрексат, в первое полугодие терапии темп прогрессирования деструктивного артрита значительно не меняется и только к 12 месяцам успешной терапии можно зарегистрировать подавление прогрессирования деструкции в суставах кистей и стоп, а наиболее отчетливое подавление деструкции при приеме различных БПВП можно зарегистрировать только через 18 месяцев успешной терапии. Судя

по быстрому снижению концентрации СРБ под влиянием лефлуномида, можно утверждать, что Арава быстрее других базисных средств подавляет ревматоидное воспаление в синовиальной оболочке, что и приводит к ранней остановке прогрессирования деструкции. Впервые нами продемонстрировано заживление костной эрозии у больного с тяжелым РА (исходное число эрозий более 100), на фоне ремиссии отмечено заживление эрозии в крючковидной кости левого запястья через 18 месяцев приема LEF (рис. 4) [33].

Лефлуномид возможно применять в длительные сроки (в исследованиях до 5 лет) без развития вторичной неэффективности (рис. 5), что очень важно с учетом хронического характера течения РА [34, 35].

Основной отдаленной целью терапии при РА является сохранение функциональной способности больного, предупреждение развития инвалидности. Поэтому особый интерес представляет влияние терапии лефлуномидом на функциональное состояние больных, оцениваемое по стандартным тестам (HAQ, SF-36): уже через 6 месяцев только у 10% больных средний балл индекса HAQ-DI составлял 1,6–2,1; а средний балл 0,5 (то есть практически полное отсутствие функциональной недостаточности) отмечалось у 54% больных [36]. При оценке качества жизни больных РА по тесту SF-36 уже через 6 месяцев достигнуто достоверное улучшение по 5 из 8 доменов (данные Института ревматологии РАМН). Сравнение влияния на качество жизни лефлуномида и Метотрексата за 1–2 года терапии было продемонстрировано преимуществом лефлуномида с достоверным улучшением по 3 из 8 доменов (телесная боль, жизненная неспособность и ролевое эмоциональное функционирование) (рис. 6) [37]. Как видно из рисунка, при приеме LEF в ряде доменов качество жизни пациентов приблизилось к популяционной норме.

Еще одним аспектом использования лефлуномида при РА является комбинация препарата с другими БПВП. При недостаточности эффекта базисного средства такой подход обеспечивает оптимизацию терапии. В опубликованном в 2005 году исследовании были оценены возможности Аравы при комбинированном базисном лечении. Арава была назначена 968 больным РА, из которых у 672 развился клинический эффект. Остальные больные при недостаточности эффекта по критериям DAS28 были разделены на две группы: 1-я группа больных получала лефлуномид в комбинации с Сульфасалазином, 2-я

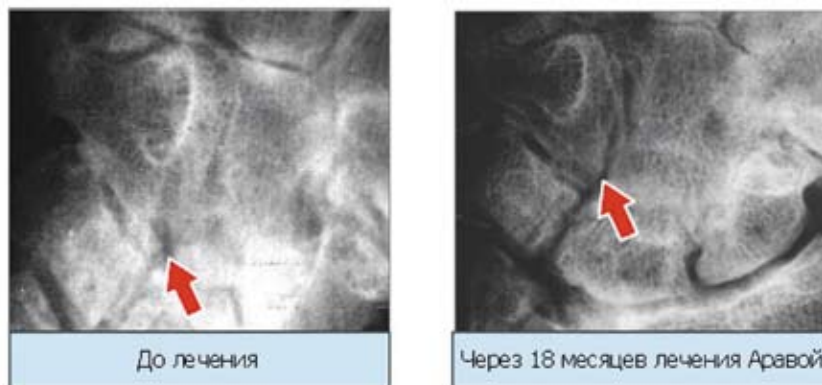


Рис. 4. Репарация костной эрозии у больного при развитии ремиссии РА на фоне Аравы (рентгенограммы к началу лечения и через 18 месяцев)

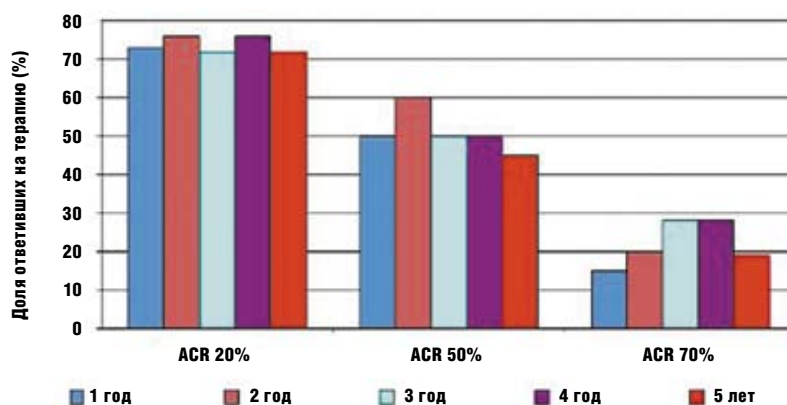
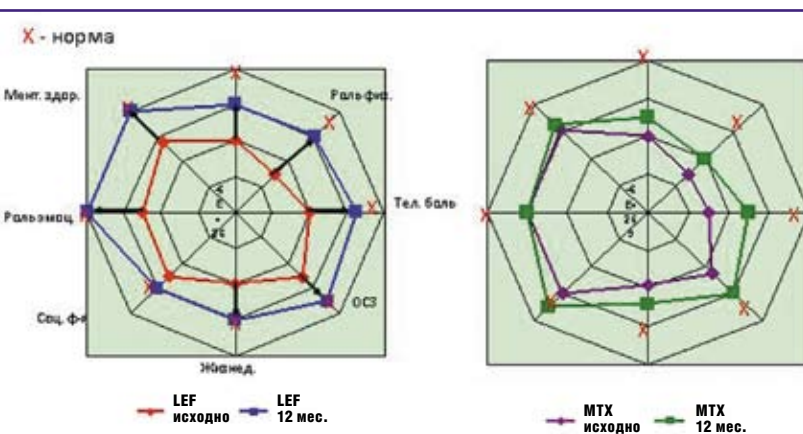


Рис. 5. Пятилетнее наблюдение за эффективностью и безопасностью лефлуномида у больных РА (J. Kalden et al.)



Лефлуномид достоверно улучшает 3 из 8 доменов SF-36 (Strand V. et al., J. Rheum., 2005; 32: 590–601)

Рис. 6. Лефлуномид: улучшение функции больных (по SF-36) [37]

группа — Сульфасалазин и плацебо. Через 24 недели зарегистрировано достоверно более выраженное снижение активности при комбинации базисных средств по сравнению с монотерапией Сульфасалазином [38]. В другом исследовании продемонстрирован достоверно более выраженный эффект комбинации лефлуномида (10–20 мг/сут) и Метотрексата (10–20 мг/нед) по срав-

нению с монотерапией Метотрексатом (рис. 7) [39]. Возможно использование LEF и в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами: адалимумабом, тоцилизумабом и абатацептом. Менее желательно комбинировать LEF с инфликсимабом, хотя имеются сообщения об удачном использовании и этой комбинации [40].

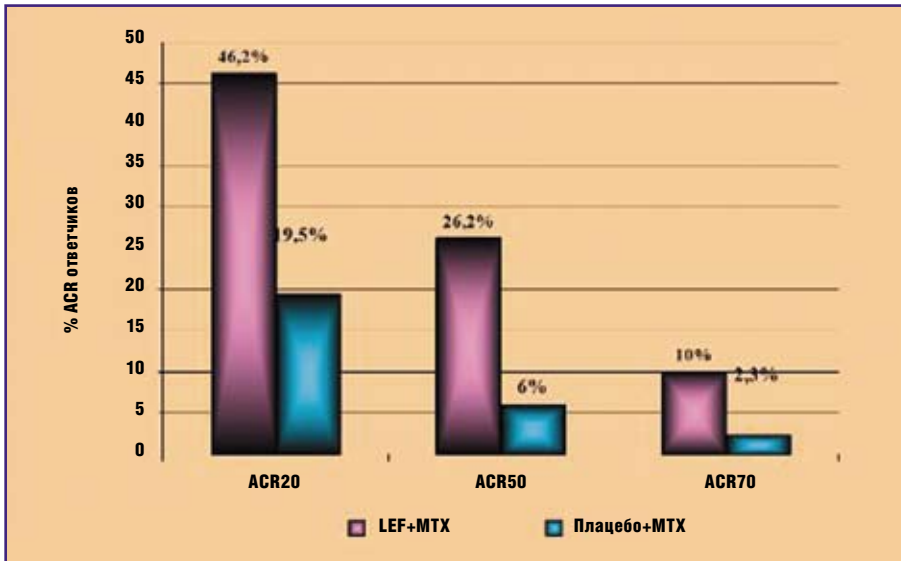


Рис. 7. Комбинированная терапия активного РА лефлуномидом и Метотрексатом

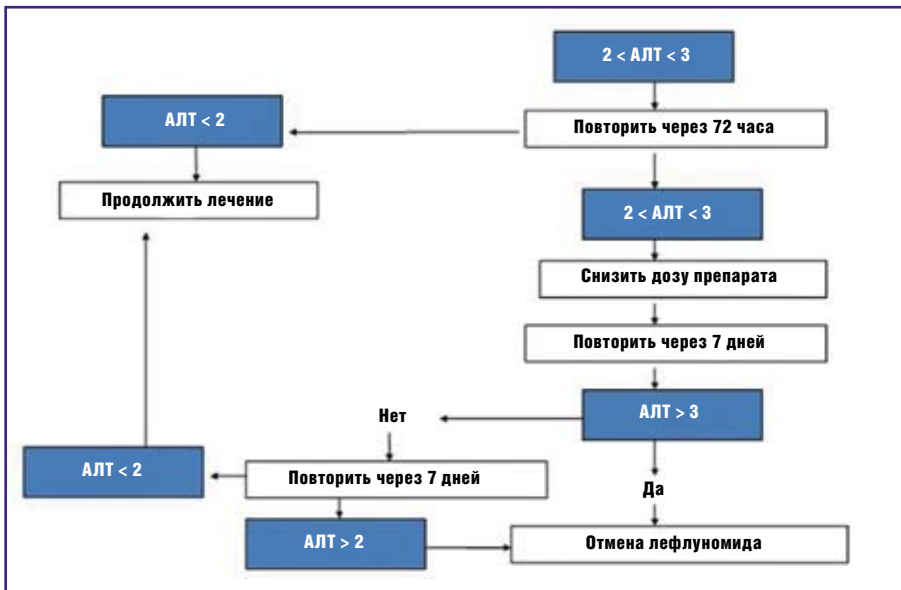


Рис. 8. Мониторинг печеночной токсичности лефлуномида

Отмечается хорошая переносимость лефлуномида в сроки лечения до 2–3 лет, как по данным отечественных, так и зарубежных авторов [31, 41]. Среди наших 50 больных лефлуномид был отменен из-за диареи в 1 случае и из-за кожного зуда у 6 больных, причем отмена препарата вследствие непереносимости потребовалась только у лиц старше 50 лет [28]. У половины больных, получавших LEF, в первые месяцы лечения отмечается повышенное выпадение волос, не потребовавшее отмены лечения. Примерно у 10% больных при назначении LEF может появиться артериальная гипертензия (или измениться течение существовавшей артериальной гипертензии), что требует мониторинга артериального давления

и коррекции антигипертензивной терапии. Повышение печеночных ферментов отмечается реже, чем при приеме МТХ, однако необходим регулярный мониторинг за уровнем аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (рис. 8). Развитие инфекционных заболеваний требует перерыва в лечении Аравой до купирования инфекции, далее можно продолжать лечение в обычной суточной дозе. Частота развития реакций непереносимости в контролируемых исследованиях лефлуномида показала, что переносимость лефлуномида не уступает переносимости Метотрексата [30, 35, 42].

Таким образом, лефлуномид является активным базисным противовоспалительным препаратом более чем у 90% боль-

ных РА. Препарат отличается быстрым развитием эффекта как в отношении параметров активности РА, так и в отношении прогрессирования деструкции, что приводит к стойкому улучшению функции опорно-двигательного аппарата и улучшения качества жизни больных. Побочные реакции на фоне лефлуномида развиваются редко и в большинстве случаев не ведут к его отмене. ■

Литература

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69: 1580–1588.
2. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69: 964–975.
3. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial // *Lancet.* 2008, 372: 375–382.
4. Nandi P., Kingsley G.H., Scott D.L. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008, 20: 251–256.
5. Plosker G.L., Croom K.F. Sulphasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis // *Drugs.* 2005, 65: 1825–1849.
6. Dougados M., Emery P., Lemmel E.M. et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIF 6-month data // *J. Rheum.* 2003, 30: 2672–2579.
7. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69: 631–637.
8. Lard L.R., Visser H., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // *Amer. J. Med.* 2001, V. 111: 446–451.
9. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial // *Lancet.* 2004, 364: 263–269.
10. Korpela M., Laasonen L., Hannonen P. et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from FIN-RACO study // *Arthr. Rheum.* 2004, 50: 2072–2081.
11. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2007, 146: 406–415.
12. Verstappen S.M.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) // *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66: 1443–1449.
13. Bakker M.F., Jacobs W.C., Welsing P.M.J. et al. Early clinical response to treatment predict 5-year outcome in RA patients: follow-up results from the CAMERA st4 // *Ann. Rheum. Dis.* 2011, 70: 1099–1103.
14. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis // *Arthr. Care and Res.* 2008, 59: 762–784.

Необходимые условия при назначении бета-адреноблокаторов

В. И. Маколкин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, улучшение прогноза болезни, частота сердечных сокращений, ожидаемая продолжительность жизни, скорость метаболизма, предиктор заболеваний, фактор риска, антигипертензивное действие, ликвидация ишемических эпизодов, брадикардия.

Как известно, ишемическая болезнь сердца (ИБС) в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место. По данным ГНИЦ профилактической медицины почти 10 млн трудоспособного населения в Российской Федерации имеют стабильную стенокардию — наиболее часто встречаемую форму ИБС [1]. В странах с высокой и средней распространенностью ИБС частота стабильной стенокардии (СС) зависит от пола и возраста пациентов. Так, среди лиц среднего возраста СС наблюдается в 2,5 раза чаще у мужчин, при этом ее распространенность возрастает с 2–5% в возрасте 45–54 лет до 11–25% в возрастной группе 65–75 лет. В то же время СС у женщин в менопаузе встречается всего лишь в 0,5–1%, но после наступления менопаузы частота СС резко увеличивается и к 75 годам сравнивается с показателями заболеваемости мужчин. Смертность больных СС составляет около 2%, при этом у 2–3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). Наличие СС сокращает длительность жизни на 7–8 лет. Существенно, что только 40–50% больных знает о наличии у них СС и получает лечение (к сожалению, не всегда адекватное). Стабильная стенокардия в «чистом» виде встречается существенно реже, нежели в сочетании с другой патологией сердечно-сосудистой системы. Подобное сочетание наблюдается весьма часто — 82% [2]. В частности, СС в 70% сочетается с артериальной гипертензией (АГ) [3], хронической сердечной недостаточностью [4] — 46% женщин и 22% мужчин, нарушениями ритма сердца — 63% [5], 43% пациентов с СС имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда [6]. Кроме того, СС может наблюдаться у больных сахарным диабетом 2-го типа, с поражением периферических артерий атеросклеротического происхождения, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Все это может накладывать отпечаток на тактику лечения и выбор лечения.

Лечение ИБС (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [7] и Всероссийского общества кардиологов [8]) представляется следующим образом.

Предупреждение осложнений/улучшение прогноза болезни:

- антитромбоцитарные препараты (Аспирин/клопидогрель);
- липидснижающие препараты (статины);
- бета-адреноблокаторы (БАБ) (после перенесенного инфаркта миокарда);
- ритм-замедляющий препарат (ивабрадин);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- реваскуляризация миокарда.

Устранение/уменьшение стенокардии и/или ишемии миокарда/улучшение качества жизни:

- антиангинальные/антиишемические препараты: бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты (пролонгированные) и нитратоподобные, открыватели калиевых каналов (никорандил), миокардиальные цитопротекторы;
- ритм-замедляющий препарат (ивабрадин);
- реваскуляризация миокарда (аортокоронарное шунтирование, ангиопластика).

Если же отдельно говорить о стабильной стенокардии, то цели ее лечения представляются следующими:

- улучшение качества жизни за счет уменьшения частоты и интенсивности ангинозных приступов и повышения толерантности к физической нагрузке;
- уменьшение частоты возникновения, выраженности и продолжительности эпизодов ишемии миокарда;
- предотвращение развития острых коронарных синдромов, нарушений ритма сердца, острой и хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, как в улучшении прогноза ИБС, так и устранении приступов стенокардии (ишемии миокарда) принимают участие бета-адреноблокаторы.

Необходимо отметить, что при назначении бета-адреноблокаторов следует, прежде всего, обратить внимание на частоту сердечных сокращений (ЧСС). В настоящее время установлена прямая связь ЧСС с достаточно большим числом самых различных параметров, начиная от длительности жизни теплокровного существа в общей популяции до таких параметров, как частота общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности у лиц пожилого возраста, больных с артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, пациентов после стентирования коронарных артерий, лиц с избыточной массой тела и даже у молодых лиц группы невысокого риска [9]. Более того, величина ЧСС стала рассматриваться в качестве еще одного независимого фактора риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [10]. Кроме того, ЧСС связано с рядом биохимических показателей, таких как уровень общего холестерина, триглицеридов и сахара крови натощак [11].

ЧСС, как одному из параметров функционирования сердечно-сосудистой системы, традиционно не уделяется достаточного внимания. Обычно ЧСС принимают во внимание при развитии сердечной недостаточности (СН), диффузном токсическом зобе, при шоке различного генеза (хотя здесь имеют значение иные характеристики — наполнение пульса, его напряжение), о характеристиках пульса упоминают также при описании приобретенных и врожденных пороков клапана аорты (высокий и скорый, малый и медленный соответственно, при недостаточности клапана аорты и стенозе устья аорты), ЧСС имеет значение при фибрилляции и трепетании предсердий и иных

эктопических аритмиях (наджелудочковой и желудочковой пароксизмальных тахикардиях). Иначе говоря, о ЧСС вспоминают при наличии несомненной патологии сердечно-сосудистой системы, тогда как этот параметр не привлекает внимания у здоровых лиц и, во всяком случае, у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Между тем (как уже упоминалось) величина ЧСС имеет немало важное значение в качестве прогностического фактора и (даже!) длительности жизни. Хорошо известно, что мелкие животные (как группа) имеют высокую ЧСС в покое, ассоциированную с короткой продолжительностью жизни, что находится в резком контрасте с крупными животными и большей продолжительностью жизни. Так, в работе [12] представлена схема связи длительности жизни животных и ЧСС у них (если у мыши ЧСС составляет около 600/мин и ее жизнь исчисляется месяцами, то у крупных животных (кит, слон) ЧСС составляет примерно 20/мин, но живут они более 25–30 лет). По мнению Levine [13] тотальное ЧСС в период жизни живой особи составляет около 3 млрд, несмотря на различие в длительности жизни различных животных [14, 15]. Эти наблюдения чрезвычайно важны в приложении к клинической практике. Они позволяют предположить, что невысокая величина ЧСС в покое сочетается с увеличением продолжительности жизни, тогда как высокое ЧСС, являясь фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, сочетается с уменьшением продолжительности жизни. Кроме того, высокая ЧСС может сочетаться со снижением общей выживаемости лиц с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией (даже при ее латентном течении).

Точные патофизиологические механизмы «выгоды» невысокого ЧСС, однако, не известны. Известно, что ЧСС оказывает прямое влияние на скорость метаболических процессов и тесно связана с физической активностью [16]. Также хорошо известно, что при регрессионном анализе на логарифмической шкале зависимость между скоростью метаболизма и ЧСС такая же, как зависимость между массой тела и ЧСС [17]. Как указывается в работе [18], если частота сердечных сокращений является большой детерминантой скорости метаболизма, вполне логичным может быть предположение о связи ЧСС и ожидаемой продолжительностью жизни среди животных (включая человека). Такое предположение поднимает важный вопрос о том, что продолжительность жизни у человека может быть увеличена путем снижения ЧСС. В публикации Palatini, Benetos и Julius [19] указывается, что еще в 40-е годы Levy рассматривал ЧСС как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний. В 1980 г. в США были проведены большие эпидемиологические исследования [20–22], выявившие связь между высокой ЧСС и внезапной смертью у мужчин, причем эта связь оставалась и после учета других факторов риска. В публикации [23], являющейся частью Фрамингтонского исследования, было, в частности, установлено, что увеличение ЧСС на 40/мин у лиц с АД_{сисст} ≥ 140 мм и АД_{диаст} ≥ 90 мм рт. ст. приводит к удвоению общей смертности. Однако все эти результаты не получили широкого распространения. Заметное увеличение интереса к этой проблеме имело место в 1997 г., когда был подвергнут повторному анализу ряд ранее проведенных эпидемиологических исследований [24], а также были проведены новые исследования — Paris Prospective Study [13], Italien CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly [25]), CORDIS (Cardiovascular occupation Risk Factors Detection in Israel Industries study [26]), исследование во Франции, которые подтвердили взаимосвязь между ЧСС в покое и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин после учета влияния других факторов. Взаимосвязь ЧСС с сердечно-сосудистой смертностью у мужчин была более выражена в отношении ИБС, нежели в отношении цереброваску-

лярной смертности. В то же время подчеркивается, что эта связь менее выражена у женщин. В исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development In Young Adults) установлено, что увеличение АД на 0,7 мм рт. ст. сопровождается одновременным увеличением ЧСС на 10/мин. Отмечено, что у мужчин и женщин 65–70 лет (после учета больших факторов риска (возраст, АД_{сисст}, курение, физическая активность) вероятность достижения 85 лет у мужчин с ЧСС > 80/мин была на 40% ниже, нежели у лиц с ЧСС < 60/мин, однако у женщин. Большое отечественное эпидемиологическое исследование было проведено в России сотрудниками ГНИЦ профилактической медицины [27]. Наблюдались достоверные положительные ассоциации между высокой ЧСС и АД, общим холестерином, триглицеридами, наличием АГ, ИБС (стенокардии напряжения) как у мужчин, так и у женщин. Интересно отметить, что у мужчин выявляются положительные ассоциации между высокой ЧСС и употреблением алкоголя и курением, тогда как у женщин этого не было отмечено. Статистически значимое увеличение смертности от всех причин наблюдается уже при ЧСС 77–79/мин, а при ЧСС более 80/мин риск умереть увеличивается на 30% для мужчин и женщин. Анализ выживаемости показал, что ожидаемая продолжительность жизни мужчин 35 лет с частотой пульса более 80/мин на 7 лет меньше, чем при ЧСС в покое, не превышающей 60/мин. В то же время женщины с ЧСС более 80/мин живут на 3,2 года меньше, нежели те, кто имеет ЧСС менее 60/мин. Не вызывает, в частности, сомнения факт уменьшения частоты стенокардических приступов и длительности ишемических эпизодов при снижении ЧСС путем назначения бета-адреноблокаторов. Однако в умах врачей бытует ложное мнение, что резкое снижение ЧСС (до 60/мин и менее) при назначении этих препаратов является проявлением побочного действия (в небольшом количестве случаев это действительно имеет место, когда больные субъективно плохо переносят брадикардию, хотя количество приступов стенокардии и снижается).

Можно без преувеличения утверждать, что появление бета-адреноблокаторов сделало «маленькую революцию» в лечении ИБС и, в частности, стабильной стенокардии, которую стало возможным лечить более эффективно, нежели это возможно было при использовании нитратов (как короткодействующих, так и пролонгированных).

БАБ особенно показаны больным стенокардией, перенесшим ранее ИМ, поскольку во многих рандомизированных исследованиях продемонстрирована способность БАБ увеличивать выживаемость таких пациентов. Так, в исследовании ВНАТ [28, 29] было показано, что назначение пропранолола (короткодействующий бета-адреноблокатор I поколения) на 5–12 день после перенесенного ИМ (в среднем в течение 25 месяцев) приводило к снижению общей смертности на 26%, внезапной смерти — на 28%, повторных фатальных и нефатальных ИМ — на 23%. Последующее наблюдение показало, что в группе больных высокого риска вероятность смерти снизилась на 43%. Улучшение прогноза больных стенокардией без ИМ в анамнезе на сегодня убедительно не доказано, однако данные международного исследования Beta-Blocker Pooling Project [30] указывают на возможность такого положительного влияния БАБ.

При лечении стенокардии предпочтение отдается кардиоселективным БАБ (то есть препаратам, блокирующим бета-1-рецепторы). Как уже говорилось, при назначении бета-адреноблокатора следует добиваться снижения частоты пульса в покое до 50–60 уд. в мин. Это обстоятельство исключительно важно, так как антиишемический эффект препарата наиболее проявляется при такой ЧСС.

Механизм благоприятного действия бета-адреноблокаторов при лечении ИБС представляется следующим:

- урежение ЧСС;

- снижение сократимости миокарда и АД_{сист};
- удлинение диастолы и снижение внутримышечного напряжения;
- улучшение перфузии миокарда во время более продолжительной диастолы.

В результате происходит снижение потребления кислорода миокардом, что способствует уменьшению ишемии миокарда в условиях физической нагрузки и прочих ситуациях, провоцирующих появление приступов стенокардии. Среди кардиоселективных БАБ пользуется большой популярностью бисопролол (Конкор®).

Бисопролол обладает свойствами липофильного бета-адреноблокатора, что обуславливает его быстрое и почти полное (до 90%) всасывание из желудочно-кишечного тракта, высокую биодоступность. Эффект первого прохождения через печень незначителен (около 10%). Прием пищи не влияет на фармакокинетику, и препарат можно принимать как до, так и после еды, что весьма удобно больному. Связывание с белками составляет 30%, что снижает вероятность взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами, связывающимися с белками. Половина принятой дозы бисопролола выводится с мочой, а остальная подвергается метаболизму. С фармакокинетической точки зрения такой сбалансированный клиренс является идеальным, поэтому у больных с поражением печени или при нарушении функции почек фармакокинетика бисопролола претерпевает незначительные изменения. В организме больного бисопролол не накапливается. Имеется несколько сравнительных исследований эффекта бисопролола у больных АГ. В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET [31] 87 больных с АГ получали либо 10 мг бисопролола, либо 100 мг метопролола тартрата 1 раз в сутки. Эффекты препаратов в отношении АД_{сист} и ЧСС на фоне физической нагрузки через 3 и 24 часа после приема препаратов сравнивались с соответствующими исходными показателями. Через 24 часа после приема эффект бисопролола значимо превосходил эффект метопролола, хотя через 3 часа существенных различий в действиях препаратов не отмечено. Остаточный эффект бисопролола через 24 часа по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Был сделан вывод, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным снижением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Это сопровождалось надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата. В исследовании VIMS [32] сравнивались антигипертензивная активность бисопролола и атенолола у курящих пациентов с АГ. Бисопролол оказался более эффективным (в 80% случаев), нежели атенолол (52%). Антигипертензивный эффект бисопролола сравнивался с эффектом дигидропиридиновых антагонистов кальция. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [33] больные пожилого возраста с АГ получали бисопролол в дозе 10–20 мг/сут или нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки. Было установлено, что по гипотензивному действию бисопролол существенно превосходит нифедипин. Эти данные еще раз подчеркивают возможность назначения бисопролола лицам пожилого возраста. В другом исследовании [19] сравнивалась выраженность антигипертензивного действия бисопролола у молодых (моложе 60 лет) и пожилых людей (старше 60 лет). Значимых различий не было обнаружено, хотя доля больных с положительным эффектом была несколько выше среди пожилых (68% против 76,1%). Больше число пожилых пациентов отвечало также на низкие

дозы препарата (60% против 53,7%). Частота побочных эффектов в группах молодых и пожилых существенно не отличалась.

Эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер, так, в работе [20] установлено, что при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут АД_{сист} снижалось соответственно на 10%, 14%, 20%. По мере возрастания дозы увеличивалось количество пациентов с АД_{диаст} < 90 мм рт. ст. Бета-адреноблокаторы в обязательном порядке назначают больным, перенесшим острый инфаркт миокарда (вне зависимости от того, имеется на данный момент стабильная стенокардия (СС) или приступов болей в данный период нет), в результате чего на 28–40% (исследование CAPRICORN, Norwegian MSG) снижается вероятность развития повторного инфаркта миокарда. Хотя и не имеется больших исследований в отношении предотвращения коронарных катастроф у больных стабильной стенокардией (СС) (ранее не переносивших инфаркт миокарда), имеются все основания полагать, что эти препараты способствуют более благоприятному течению ИБС. Таким образом, назначение БАБ у больных СС не только оказывает доказанный антиишемический эффект, но и благоприятно влияет на прогноз. Так, в исследовании TIBBS [33, 34] наблюдались 330 больных СС, половина из них получала бисопролол в дозе 10 мг/сут, а затем 20 мг/сут, другая половина больных получала пролонгированный нифедипин в дозе 20 мг/сут, а затем 40 мг/сут. Больные наблюдались в течение 8 недель с последующим слежением за ними в течение 1 года. Ликвидация эпизодов ишемии была более выражена среди больных, получавших бисопролол, нежели нифедипин. Так, длительность эпизодов ишемии за 48 часов при приеме бисопролола снизилась с $99,3 \pm 10,1$ до $31,9 \pm 5,5$ мин, тогда как при приеме нифедипина эти показатели составили $101 \pm 9,1$ и $72,6 \pm 8,1$ мин. Было также отмечено, что у больных ИБС со 100% ликвидацией ишемических эпизодов такие осложнения (инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть) наблюдались в 17,5%, тогда как при не 100% ликвидации эпизодов ишемии вышеуказанные осложнения встречались в 32,3% ($p = 0,008$). Аналогичные данные были получены и в российской части многоцентрового исследования АТР (Angina Treatment Pattern) [35]. Еще раз подчеркнем, что при лечении БАБ стабильной стенокардии ЧСС следует снижать до 60/мин и даже менее (если пациент переносит это снижение удовлетворительно). К сожалению, как уже упоминалось, в реальной клинической практике этого не происходит, так как врачи рассматривают развитие брадикардии (ЧСС 60/мин) как проявление побочного и весьма нежелательного явления. В результате больные получают так называемую «субоптимальную терапию». Пациент и врач думают так: «Назначен нужный препарат, ЧСС с 85–90/мин снизилось до 70–75/мин, приступы стенокардии стали реже». Однако в такой ситуации полного избавления от приступов стенокардии не происходит и такая терапия не может быть признана удовлетворительной. Таким образом, снижение ЧСС у больных СС, получающих бета-адреноблокаторы, приобретает исключительно важное значение. Естественно, это не относится к лицам с исходной брадикардией, нарушениями атриовентрикулярной проводимости (по меньшей мере 2-й степени), выраженной гипотонией (особенно если она возрастает при приеме БАБ). Только в этих ситуациях оправдано назначение ритм-замедляющего препарата ивабрадина, показаниями к которому является также наличие абсолютных противопоказаний к БАБ и невозможность достигнуть целевых величин ЧСС при максимально переносимой дозе бета-адреноблокатора. Естественно, что ивабрадин не является альтернативой назначению БАБ. В иных случаях можно безбоязненно назначать бисопролол (тем более что он не ухудшает бронхиальную проходимость и не ухудшает метаболический профиль). ■

Литература

1. Оганов Р. Г., Поздняков Ю. М., Волков В. С. Ишемическая болезнь сердца. М., 2002. 305 с.
2. Беленков Ю. Н. Лечение ишемической болезни сердца, старые традиции и новые тенденции // Терап. архив. 2005, № 9, с. 5–8.
3. Фурфеев Е. Н. К вопросу о методике клиническо-социальных исследований по изучению потребности в кардиохирургической помощи // Качественная клиническая практика. 2003, 2, с. 108–113.
4. Отчет АНА по сердечно-сосудистым заболеваниям. 2004, с. 10.
5. Haiat R., Leroy G. Cardiovascular therapeutics. Ed. Frison-Roche, Paris. 1999, s. 346.
6. Кардиология (национальное руководство), М.: Гэотар-Медиа, 2007. С. 1232.
7. Guidelines on management of stable angina pectoris: executive summary. Taskforce of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2006, vol. 27, 1334–1381.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК. 2008.
9. Bramah N. Sing Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate // J Cardiovasc Pharmacol Therapeut. 2001, 6 (4): 313–331.
10. Seccareccia F., Pannoza F., Dima et al. Heart rate as predictor of mortality: the MATISS Proect // Am J Publ Health. 2001; 91: 1258–1263.
11. Wannamethee G., Shaper G. The association between heart rate and blood pressure, blood lipids and other cardiovascular risk factors // J Cardiovasc Risc. 1994;1: 223–230.
12. Levine H. J. Heart rate and life expectancy // J Amer Coll Card. 1997; 30: 1104.
13. White P. D., Jenkins J. L., Benedict F. G. The electrocardiogram of the elephant // Am Heart J. 1938, 16: 744.
14. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial // Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2001; 6: 19–24.
15. Schmidt-Nielsen K. Animal Physiology: Adaptation and Environment. New York: Cambridge University Press, 1975, h. 133.
16. Palatini P., Benetos A., Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension // Drug. 2006; 66 (1): 1–13.
17. Der F., Persky V., Stamler J. et al. Ytarr rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago Epidemiological studies // Am J Epidemiol. 1980; 112: 736–749.
18. Kannel W. B., Wilson P., Blair S. N. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease // Am Heart J. 1985; 109: 876–885.
19. Gillmann M. W., Kannel W. B., Belanger A. et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study // Am Heart J. 1993; 125: 1148–1154.
20. Greenland P., Daviglius M. L., Dyer A. R. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality // Am J Epidemio. 1999; 149: 853–862.
21. Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I // Circulation. 1999; 99: 1978–1983.
22. Palatini P., Casiglia E., Julius S. et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men // Arch Int Med. 1999; 159: 585–592.
23. Kristal-Bohen E., Silber H., Harari D. et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year follow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study) // Eur Heart J. 2000; 21: 116–124.
24. Benetos A., Rudnichi A., Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure // Hypertension. 1999; 33: 44–52.
25. Zhang, Kesteloot H. Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. A population study // Eur Heart J. 1999; 20: 103–110.
26. Benetos A., Thomas F., Bean K. et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85 // J Am Geriatr Soc. 2003; 51: 284–285.
27. Шальнова С. В., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и соавт. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. 2005, № 10, с. 45–50.
28. The BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results // JAMA. 1982; 247: 1707–1714.
29. Viscoli C. M., Horwitz R. I., Singer B. H. Beta-blockers after myocardial infarction: influence of first-year clinical course on long-term effectiveness // Ann Intern Med. 1993; 118: 99–105.
30. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group // Eur Heart J January. 1988; 9: 8–16.
31. Hasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // Eur Heart J. 1987; 8: 103–113.
32. Buhnel F. R., Berglund G., Anderson O. K. et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS) // J Hypertens. 1986; 4: 144–146.
33. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparison bisoprolol and nifedipine // J Am Coll Cardiol. 1995; 25: 231–238.
34. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the TIBBS // J Am Coll Cardiol. 1996; 28: 20–24.
35. Оганов Р. Г., Лепухин В. К., Фитилев С. Б. и соавт. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP — Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003; 5: 9–15.

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹

Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}

Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг* 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электоркардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синистральная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению. *показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
2. Zarka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8[suppl 11]: 96-9.
3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23(4): 357-362.
4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П N 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

000 «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company

Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы

М. Е. Стаценко, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Туркина, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздравсоцразвития России, Волгоград

Ключевые слова: метаболическая кардиопротекция, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, адаптационные ишемические синдромы, энергетический баланс кардиомиоцита, свободные жирные кислоты, митохондрия, периферическое сопротивление сосудов, возможности терапии.

Середины прошлого века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17 млн человек. В России частота преждевременной смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) одна из самых высоких в Европе, что связано с ее высокой распространенностью: среди всего населения $13,5 \pm 0,1\%$, среди мужчин — $14,3 \pm 0,3\%$, среди женщин — $13,0 \pm 0,2\%$ [2].

В настоящее время лечение ИБС базируется на использовании препаратов, обеспечивающих улучшение прогноза, предупреждение развития инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и сердечной недостаточности, и для реализации данной цели применяются антитромбоцитарные средства, статины, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нитраты, антагонисты кальция. Однако применение препаратов гемодинамического и нейрогормонального действия, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, не обеспечивает достаточного удовлетворения в реальной клинической практике. Это может быть связано с тем, что возможности терапии по этим направлениям ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, а также коморбидностью клинических ситуаций (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и т. д.). Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты, являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и, в ряде случаев, существенно ограничивающие их применение [3].

Понимание того, что ИБС (на биохимическом уровне) представляет собой несоответствие уровня потребления миокардом кислорода (субстрат окислительного фосфорилирования для образования АТФ) объему его доставки коронарным кровотоком, а также нарушением бета-окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях кардиомиоцитов

с накоплением в митохондриях недоокисленных продуктов — ацилкарнитина и ацилкоэнзима А — ацетил-КоА (рис. 1), а также сущности изменений, происходящих в метаболизме КМЦ при гипоксии, формированием новых представлений о патогенезе ИБС, описание новых адаптационных ишемических синдромов («оглушенность, гибернация и прекодиционирование миокарда», «метаболическое ремоделирование» (термин предложен М. van Bilsen и соавт. в 2004 году [4] для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците)), открыло возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард — миокардиальную цитопротекцию (МЦ).

Идеология метаболической кардиопротекции сложилась достаточно давно. Известно большое количество миокардиальных цитопротекторов, относящихся к препаратам различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическими эффектами, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты. Это способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда». К сожалению, многие из используемых средств не прошли проверку временем (аденозинтрифосфорная кислота, рибоксин, глюкоза и т. д.), что было связано с отсутствием достаточных знаний о механизмах энергетического баланса клетки в норме и в условиях ишемии.

Высокий возросший интерес к этой группе препаратов был продемонстрирован на Европейском конгрессе кардиологов в 2011 году в Париже, где было подчеркнуто, что атеросклеротическое поражение сердца не является единственным фактором, вызывающим ишемию, и более 50% инфарктов миокарда регистрируется у пациентов, не имеющих критический стеноз. В связи с этим был предложен альтернативный, «революционный» («Революция Коперника») подход к лечению пациентов с ИБС: сделать акцент на кардиомиоците как основной мишени ишемии, а не на коронарной артерии. В связи с этим выбрать стратегию защиты КМЦ от ишемического повреждения независимо от причинного механизма, так как достаточное насыщение кислородом для миокарда является важнейшим условием для продуцирования энергии, необходимой для его

нормального функционирования [5]. В физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза (расщепление глюкозы до пирувата). Восполнение остального количества энергии для функционирования КМЦ при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления СЖК, распад которых при окислительном фосфорилировании обеспечивает синтез АТФ до 80%. Однако СЖК по сравнению с глюкозой — менее эффективный источник АТФ — «топливо» для сердца, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется O_2 на 10% больше. Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к тому, что при ишемии в митохондриях КМЦ накапливается большое количество недоокисленных активных форм СЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования, опосредует накопление свободных радикалов, формирование внутриклеточного ацидоза, увеличение проницаемости клеточных мембран, высвобождение внутриклеточных ферментов, накопление ионов кальция и, как следствие, нарушение сократимости сердечной мышцы [5]. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наступает повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и как следствие гибель КМЦ. Поэтому в качестве метаболической кардиопротективной терапии у больных с ИБС, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК), — р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors).

Мельдоний — 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат (Кардионат[®], Милдронат) уменьшает интенсивность бета-окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [6]. Это выгодно отличает мельдоний от триметазидина, который, являясь прямым ингибитором бета-окисления СЖК, тормозит в митохондриях бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления СЖК (3-кетоацил-КоА-тиолазу) [7], что не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях и неизбежному накоплению их недоокисленных форм внутри них. Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, мельдоний тем самым снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани. Это означает, что он практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [8].

Установлены и другие положительные эффекты мельдония, и, прежде всего, антиоксидантный. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса [9].

В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия [10–12] и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности оксида азота на фоне применения мельдония — уменьшение интенсивности его свободно-радикальной инактивации [13]. Помимо того, он проявляет

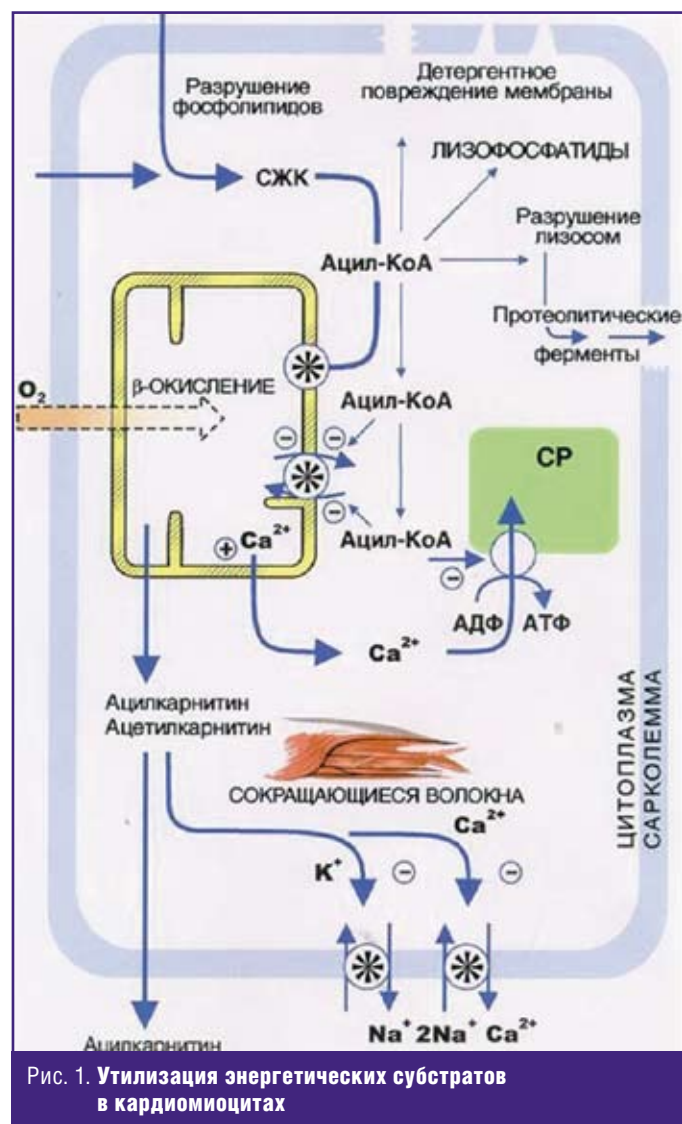


Рис. 1. Утилизация энергетических субстратов в кардиомиоцитах

и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [8, 14]. Препарат обладает целым рядом плейотропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов [15].

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II) [16–18], инфаркте миокарда [19], отмечено его положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [20, 21], в том числе у пожилых пациентов [22]. Продемонстрирована целесообразность применения мельдония в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической хронической сердечной недостаточности [23].

В нашей клинике имеется достаточный опыт по использованию препарата Кардионат[®] в дозе 1000 мг в клинически сложных ситуациях, а именно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в сочетании с метаболическим синдромом (МС) [24]. Препарат Кардионат[®] назначался в суточной дозе 1000 мг в составе комбинированной терапии ХСН пациентам в возрасте 45–65 лет, ХСН II–III функционального класса по классификации ОССН (2002), перенесшим инфаркт миокарда в течение 16 недель. Полученные нами данные продемонстриро-



ность его включения в комплексное лечение диабетической ретинопатии [26], положительное влияние на течение диабетической нефропатии, нейропатии [27], мнестические функции и качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста [28], в остром периоде инсульта и после перенесенного инсульта [29], при заболеваниях периферических артерий [30].

Таким образом, концепция использования миокардиальных цитопротекторов — препаратов, эффективно воздействующих на энергетический обмен кардиомиоцита и позволяющих улучшить эффективность утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии, позволяет предполагать возможность не только эффективного, но и патогенетического их воздействия не только у пациентов с ишемической болезнью сердца [31] (рис. 2), но и в сложных коморбидных ситуациях, с которыми сталкивается врач-клиницист в реальной клинической практике. ■

Литература

1. World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future 2003.
2. Шальнова С. А., Деев А. Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Терапевтический архив. 2011; 1: 7–12.
3. Сыркин А. Л., Добровольский А. В. Антиишемические препараты метаболического действия // Consilium Medicum. 2002; 4 (11): 572–575.
4. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., van der Vusse G. J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // Cardiovasc. Res. 2004; 61 (2): 218–226.
5. Mario Marzilli. Preductal MR. Od desetiletých klinických zkušeností s léčbou u stabilní anginy pectoris k novým perspektivám // Medicina pro praxi. 2011; 12 (1): 95–98.
6. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect // Trends Cardiovasc Med. 2002, Aug; 12 (6): 275–279.
7. Lopaschuk G. D., Barr R., Thomas P. D., Dyck J. R. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of longchain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase // Circ Res. 2005; 93: 33–37.
8. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2, — trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol — induced mitochondrial dysfunction // Res. Commun. Chem. Pharmacol. 1999; 64: 157–160.
9. Гордеев И. Г., Луцишкина Е. Е., Люсов В. А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации // Российский кардиологический журнал. 2009; 1 (75): 31–37.
10. Корокин М. В., Артюшкова Е. В., Покровский М. В. и др. Исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств препарата «Кардионат» при моделировании L-Name — индуцированного дефицита оксида азота // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2007; 3: 5–9.
11. Артюшкова Е. В., Покровский М. В., Корокин М. В., Гуреев В. В., Бобраков К. Е. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» на ADMA-подобной модели дефицита азота при специфической блокаде NO-синтазы // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). 2009; 11 (1): 66–67.
12. Ладыгин А. Ю., Михин В. П., Ушкалов А. В. и др. Эффективность применения Кардионата и Предуктала МВ для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения. Тезисы докладов Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 19–21 мая 2010 г.
13. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Федорова Т. Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // Врач. 2007; 4: 3–7.

вали, что препарат Кардионат® в составе комбинированной терапии больных с ХСН и МС способствует улучшению структурно-функциональных параметров сердца, уменьшению доли пациентов с концентрическим ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ, более частым выявлением нормальной геометрии ЛЖ, а также увеличением доли больных с I стадией диастолической дисфункции (ДД) за счет снижения количества больных со II и III стадиями. Установлено, что дополнительный прием препарата Кардионат® способствует улучшению нарушенной автономной регуляции сердца за счет снижения гиперсимпатикотонии и уменьшения индекса напряжения регуляторных систем. Полученные нами результаты согласуются с экспериментальными данными, полученными Аргюшковой Е. В. (2009) [25] и свидетельствующими о том, что введение препарата Кардионат® предотвращает повышение адренореактивности и истощение миокардиального резерва в ходе проведения нагрузочных проб. Применение препарата Кардионат® в составе комбинированной терапии больных с ХСН и МС сопровождается антиангинальным эффектом, субъективным и объективным улучшением клинического состояния и качества жизни больных. В проведенном нами исследовании выявлено, что включение в состав комбинированной терапии ХСН и МС препарата Кардионат® сопровождалось положительным влиянием на функциональное состояние почек: в группе больных, получавших Кардионат®, отмечено более заметное снижение уровня микроальбуминурии, уменьшение количества больных с истощенным функциональным почечным резервом и клинически значимым снижением скорости клубочковой фильтрации. По-видимому, Кардионат®, увеличивая синтез гамма-бутиробетаина (ГББ), обладает вазодилатирующими свойствами, способствует улучшению кровоснабжения почек, восстановлению нарушенной внутриклубочковой гемодинамики. Кроме того, по нашему мнению, отмеченное положительное действие препарата может быть опосредовано его положительным влиянием на углеводный и липидный обмен, инсулинорезистентность, что обосновывает патогенетичность и целесообразность использования препарата Кардионат® в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в сложных коморбидных ситуациях, в частности, у пациентов с нарушениями углеводного и липидного обмена (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа), что позволяет усиливать антиишемический эффект в органах-мишенях, обеспечивая тем самым лучшее качество жизни [15, 24]. Проведенные до настоящего времени исследования показали целесообраз-

14. Мкртчян В. Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России, 2003. 24 с.
15. Стаценко М. Е., Евтерева Е. Д., Туркина С. В. и др. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Consilium Medicum (кардиология). 2010; 12 (10): 76–82.
16. Dzerve V., Matison D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // Sem Cardiovasc Med. 2010; 16 (3): 1–8.
17. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. 2010; 7: 236.
18. Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» // Medicina (Kaunas). 2011; 47 (10): 544–51.
19. Киселев А. Р., Шварц В. А., Посненкова О. М. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде. ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий // Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 94–98.
20. Кузнецова А. В., Теляков А. Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2007; 3: 81–84.
21. Веденьева В. В., Михин В. П., Шарова В. Г. и др. Сравнительная эффективность кардиоцитопротекторов Кудесана и Кардионата у больных стабильной стенокардией напряжения: Тезисы докладов Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 19–21 мая 2010.
22. Пустозеров В. Г., Красильникова И. П., Костромина М. А., Михайлова М. Н. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике // Справочник поликлинического врача. 2009; 9: 20–21.
23. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа и автономной кардиальной нейропатией // Российский кардиологический журнал. 2009; 3 (77): 69–75.
24. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Спорова О. Е. и др. Применение препарата Кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. 2010; 4: 35–39.
25. Артюшкова Е. В. Увеличение уровня гамма-бутиробетаина — фармакологическая мишень для коррекции эндотелиальной дисфункции // Кубанский научный медицинский вестник. 2009; 4: 72–74.
26. Полетаева Л. В., Туркина С. В., Стаценко М. Е., Голикова И. А. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии на показатели патологического индекса сетчатки у больных сахарным диабетом 2-го типа. Тезисы докл. XVI Российского нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2009. С. 343.
27. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В., Дудченко Г. П. Возможность применения милдроната в лечении больных с диабетической периферической сенсорной нейропатией // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2009; 1 (29): 39–42.
28. Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста // Российский кардиологический журнал. 2011; 4: 91–95.
29. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Кистенев Б. А., Федорова Т. Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната // Фарматека. 2005; 13: 99–104.
30. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI // Ліки України. 2010; 8 (144): 99–101.
31. Михин В. П., Поздняков Ю. М., Хлебодаров Ф. Е., Кольцова О. Н. Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (1): 96–103.

Кардионат®

Мельдоний с безупречной репутацией



■ Уменьшает частоту приступов стенокардии

■ Обладает кардиопротективным и вазодилатирующим действием

■ Повышает работоспособность

Произведено ЗАО «Макиз-Фарма»
www.stada.ru



Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения

С. Г. Канорский, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, Краснодар

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, аритмия, поддержание синусового ритма, катетерная абляция, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, стратегия терапии, профилактика тромбоэмболии, противорецидивное действие, внезапная аритмическая смерть, эхокардиография, обзор литературы.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия сердца в клинической практике, которая встречается все чаще в связи со старением населения. ФП ассоциируется с повышением смертности (общей, сердечно-сосудистой, внезапной), риска инсульта и системной тромбоэмболии, сердечной недостаточности, острых коронарных синдромов, ухудшением качества жизни [1]. Последние годы отмечены существенными достижениями в лечении пациентов с ФП. Большая их часть относится к совершенствованию пероральной антикоагулянтной терапии, эффективно и сравнительно безопасно снижающей риск тромбоэмболических осложнений ФП, улучшающей прогноз больных [2]. Этой теме посвящен отдельный обзор литературы [3]. В настоящей статье представлены современные возможности успешного медикаментозного лечения самой ФП. Учитывая сложность сформулированной задачи, обсуждение ограничено двумя основными направлениями, которые рассмотрены с привлечением данных новых научных публикаций и собственного опыта: 1) выбор стратегии терапии ФП и 2) выбор препаратов и схем противорецидивного лечения ФП.

Выбор стратегии терапии ФП

С самого начала рандомизированных клинических исследований лечения ФП в их основу был положен принцип здравого смысла: восстановление и поддержание синусового ритма — цель терапии для большинства больных. Казалось естественным, что пациенты с синусовым ритмом должны выживать лучше, чем с ФП. Ряд исследований (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT SAFE, AF CHF) проведено, чтобы сравнить результаты у пациентов, получавших терапию с целью восстановления и поддержания синусового ритма или урежения частоты желудочковых сокращений при сохраняющейся ФП. Неожиданно для многих эти исследования не выявили прогностического преимущества стратегии сохранения синусового ритма [4].

Во-первых, полученные результаты отчасти можно объяснить ограниченной эффективностью лечения с целью поддержания синусового ритма, который регистрировался к концу наблюдения только в 38% случаев в STAF, в 39% — в RACE, примерно у 2/3 пациентов в PIAF и AFFIRM. Сохранение сину-

сового ритма приводило к улучшению качества жизни больных [5, 6], повышению толерантности к физической нагрузке [7]. Более того, у пациентов с реально сохранившимся синусовым ритмом в AFFIRM, наблюдалось снижение смертности на 47% ($p < 0,0001$) по сравнению с больными, имевшими ФП [8]. Эти результаты были подтверждены в метаанализах рандомизированных исследований, сравнивавших контроль частоты желудочковых сокращений и контроль синусового ритма при ФП [9, 10].

Во-вторых, многие антиаритмические препараты достаточно токсичны. Наиболее эффективный из них — амиодарон вызывает выраженную брадикардию в 5%, нарушение функции щитовидной железы в 23%, изменение цвета кожи до 75%, нейротоксические эффекты до 30%, отложения в роговице в 100% случаев [11]. Около 30% пациентов, получавших амиодарон, отказывались от приема препарата из-за побочных эффектов. Дронедарон, быстро возведенный в статус препарата первой линии для лечения ФП [12, 13], вскоре, вопреки ожиданиям, оказался ни столь же эффективным [14], ни более безопасным [15, 16] в сравнении с амиодароном. В исследовании PALLAS у пациентов с постоянной ФП применение дронедарона ассоциировалось с повышением смертности в 2,11 раза, увеличением риска инсульта в 2,32 раза и учащением госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в 1,81 раза [17]. Рекомендации по лечению ФП отстали от этого события, в результате чего клиницисты попали в затруднительное положение. Требуется регулярный быстрый пересмотр клинических рекомендаций, когда новые методы лечения становятся доступными. Это позволит не только улучшить качество медицинской помощи больным, но и исключить преждевременное применение недостаточно изученной терапии.

В-третьих, определенную роль могла сыграть недостаточная продолжительность контролируемого лечения. Недавно R. Ionescu-Ittu et al. [18], используя крупную базу данных канадского здравоохранения и ретроспективный наблюдательный дизайн исследования, получили результаты, подтверждающие такое представление. Проанализированы данные 26 130 пациентов в возрасте 66 лет и старше, госпитализированных с диагнозом ФП и впервые получивших рекомендацию постоянно принимать противорецидивную антиаритмическую терапию или средства, урежающие ритм желудочков при сохраняющейся ФП. За период наблюдения в среднем 3,1 года (максимум 9 лет) умерло 13 237 чело-

век (49,5%). Для корректного сравнения образовавшихся групп при математическом анализе авторами применялась многофакторная подстройка данных. Эффект двух стратегий лечения изменялся со временем: после небольшого увеличения скорректированного показателя смертности в течение первых 6 месяцев у пациентов, получавших противорецидивную терапию ФП (относительный риск 1,07; 95% доверительный интервал 1,01–1,14), смертность была одинаковой в двух группах до 4-го года, но неуклонно уменьшалась в группе поддержания синусового ритма через 5 лет (относительный риск 0,89; 95% доверительный интервал 0,81–0,96) и через 8 лет (относительный риск 0,77; 95% доверительный интервал 0,62–0,95) соответственно. Следовательно, терапия ФП с целью сохранения синусового ритма может оказаться предпочтительной в долгосрочной перспективе.

Как лучше всего интерпретировать этот неожиданный результат, противоречащий данным проведенных рандомизированных исследований?

В исследовании AFFIRM продолжительность наблюдения составляла 3,5 года (максимум 6 лет), в RACE — 2,3 года (максимум 3 года) [19, 20]. В исследовании R. Ionescu-Ittu et al. [18] более значительное число пациентов наблюдали свыше 3 лет. Если еще несколько лет наблюдения необходимо для выявления снижения смертности при стратегии поддержания синусового ритма, то данная работа является первым крупномасштабным наблюдением с достаточной продолжительностью. Ранее нами сообщалось о превосходстве многолетнего (7,4 ± 1,6 года) применения стратегии восстановления и поддержания синусового ритма с использованием постоянной противорецидивной антиаритмической терапии и повторных кардиоверсий [21]. При ее реализации удавалось снижать общую смертность и частоту ишемического инсульта, улучшать качество жизни пациентов по сравнению со стратегией урежения частоты желудочковых сокращений.

Наблюдение за пациентами, которым проводили катетерную абляцию вокруг устьев легочных вен, показало, что устранение ФП в среднем за 900 (от 161 до 1508) дней способно значительно снизить риск инсульта и смертность [22]. Почему же в AFFIRM и RACE такая связь не выявлялась? В обоих этих исследованиях разрешалось прекращать антикоагулянтную терапию в группе поддержания синусового ритма через 4 недели после констатации его сохранения. Отмечавшаяся при такой тактике высокая частота инсульта подтверждает необходимость продолжения антикоагулянтной терапии, несмотря на кажущееся сохранение синусового ритма, и может объяснять отсутствие преимущества в группе контроля синусового ритма. Исследование R. Ionescu-Ittu et al. [18] охватывает годы после окончания AFFIRM и RACE, что позволяет предполагать проведение более качественного лечения антикоагулянтами. Возможно, что раннее начало антиаритмической терапии также предотвращало патологическое ремоделирование левого предсердия и ограничивало неблагоприятные последствия ФП. Действительно, как было показано с помощью специального анализа, выживаемость может оказаться лучше, если синусовый ритм эффективно поддерживается [8].

Недавно опубликованы три метаанализа исследований лечения больных с ФП, выводы которых представляют практический интерес.

S. Sullivan et al. [23] оценивали эффективность и безопасность антиаритмических препаратов при длительной противорецидивной терапии ФП. Анализ 113 публикаций подтвердил эффективность средств IC (флекаинид, пропafenон) и III (амиодарон, дофетилид, дронадарон, соталол) классов

в предотвращении рецидивов ФП с сопутствующим повышением риска побочного действия, неопределенным влиянием на прогноз и качество жизни.

D. Caldeira et al. [24] включили в метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 7499 пациентов с ФП. Не удалось выявить существенных различий прогностического влияния стратегии урежения желудочковых сокращений в сравнении со стратегией сохранения синусового ритма: смертность от всех причин (относительный риск 0,95; 95% доверительный интервал 0,86–1,05), сердечно-сосудистая смертность (относительный риск 0,99; 95% доверительный интервал 0,87–1,13), аритмическая/внезапная смерть (относительный риск 1,12; 95% доверительный интервал 0,91–1,38), ишемический инсульт (относительный риск 0,89; 95% доверительный интервал 0,52–1,53), системная эмболия (относительный риск 0,89; 95% доверительный интервал 0,69–1,14), кровотечение (относительный риск 1,10; 95% доверительный интервал 0,89–1,36). По мнению авторов, применявшиеся стратегии лечения равноценны, поэтому при выборе терапии ФП следует учитывать другие факторы, в том числе индивидуальные предпочтения врача и больного, сопутствующие заболевания, переносимость препаратов и необходимость оптимизации расходов.

S. Chen et al. [25] объединили в метаанализе 10 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали 7876 пациентов с ФП. Стратегии контроля частоты желудочковых сокращений и контроля синусового ритма сопоставлялись во влиянии на сумму осложнений (смертность от всех причин, прогрессия сердечной недостаточности, тромбоэмболия и кровотечение). В целом существенных различий в общем количестве осложнений не отмечалось — 11,47% в год при контроле частоты желудочковых сокращений против 11,03% в год при контроле синусового ритма (относительный риск 1,03; 95% доверительный интервал 0,90–1,20, $p = 0,64$). Однако в исследованиях, где средний возраст больных был менее 65 лет, контроль частоты желудочковых сокращений сопровождался значительно более высоким риском суммы осложнений по сравнению с контролем синусового ритма — 8,74% против 4,80% в год (относительный риск 1,89; 95% доверительный интервал 1,26–2,86, $p = 0,002$). Авторы пришли к заключению, что контроль синусового ритма может являться предпочтительной стратегией для молодых пациентов с ФП. В двух наших работах ранее был получен подобный результат [21, 26].

Научные исследования и многолетний клинический опыт позволяют признать, что прогрессия ФП от пароксизмальной формы к персистирующей/постоянной может ухудшать клинический статус пациентов и их прогноз. Замедление прогрессии ФП следует рассматривать в качестве одной из задач терапии. В работе С. De Vos et al. [27] определялись факторы, влияющие на прогрессию данной аритмии. У 2137 пациентов с недавно возникшей ФП из проекта RecordAF сравнивалось лечение с целью поддержания синусового ритма или урежения частоты желудочковых сокращений в соответствии с выбором пациента/врача. За период наблюдения 12 месяцев прогрессирование ФП констатировано у 318 больных (15%). При многофакторном анализе установлено, что независимыми предикторами прогрессии ФП являлись сердечная недостаточность (относительный риск 2,2; 95% доверительный интервал 1,7–2,9, $p < 0,0001$), артериальная гипертензия (относительный риск 1,5; 95% доверительный интервал 1,1–2,0, $p = 0,01$) и терапия с целью контроля желудочковых сокращений, а не контроля синусового ритма (относительный риск 3,2; 95%

доверительный интервал 2,5–4,1, $p < 0,0001$). Несмотря на то, что сердечная недостаточность и артериальная гипертензия способствуют прогрессии ФП, противорецидивная терапия обеспечивает снижение риска прогрессирования аритмии.

Выбор препаратов и схем противорецидивного лечения ФП

Если сравнить число доступных антиаритмических средств с числом препаратов ряда других классов, малочисленность первых становится особенно наглядной. Несмотря на известные органотоксические свойства амиодарона, его позитивное действие у больных с ФП заметно преобладает [28]. Однако при противорецидивной терапии ФП в большинстве ситуаций амиодарон рассматривается в качестве препарата резерва при неэффективности других антиаритмических средств [12, 29].

Признавая, что наиболее трагичным побочным действием антиаритмической терапии является желудочковая проаритмия, следует оценивать безопасность препаратов, в первую очередь, с этой точки зрения. С. Lafuente-Lafuente et al. [30] на основании обобщенных данных 56 исследований, включавших 20771 пациента с ФП, установили, что минимальное проаритмическое действие оказывают амиодарон, дронедазон и пропафенон. Напротив, дизопирамид, хинидин и соталол наиболее опасны в этом отношении, из-за чего способны увеличивать смертность больных. Между тем только дизопирамид, недоступный в России, рекомендован для предупреждения рецидива вагусной формы ФП в Европе [12]. Альтернативой дизопирамиду в такой ситуации является российское антиаритмическое средство Аллапинин.

Можно ли снизить риск токсического действия антиаритмических препаратов, ограничив продолжительность их применения, без ущерба для противорецидивной эффективности? Эта гипотеза проверялась в исследовании P. Kirchhof et al. [31]. Учитывая, что у больных с ФП потенциал действия в предсердиях нормализуется через 2–4 недели существования синусового ритма, авторы предположили, что антиаритмические препараты могут не приносить заметной пользы в последующий период. После успешной кардиоверсии персистирующей ФП, пациентов рандомизировали в контрольную группу (без антиаритмической лекарственной терапии), группу лечения флекаинидом (200–300 мг в день) в течение 4 недель (краткосрочное лечение) или терапии флекаинидом 6 месяцев (длительное лечение). Первичной конечной точкой было возобновление персистирующей ФП или наступление смерти, и она регистрировалась у не получавших антиаритмической терапии в 72%, при краткосрочном приеме флекаинида — в 46%, при длительном — в 39% случаев. Следовательно, краткосрочная антиаритмическая лекарственная терапия после кардиоверсии является менее эффективной, чем длительное лечение, но может предотвращать большую часть рецидивов ФП.

Противорецидивная терапия ФП должна учитывать современные представления о патофизиологии данной аритмии [32]. Ее целями следует считать подавление эктопической импульсации в предсердиях (эффективны антиаритмические препараты, катетерная изоляция устьев легочных вен), предотвращение электрического и структурного ремоделирования предсердий (эффективны раннее назначение антиаритмических препаратов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, статины, омега-3 полиненасыщенные жирные

кислоты), вегетативные триггеры ФП (индивидуальный подбор антиаритмического препарата, корригирующего вегетативный дисбаланс).

После разочарования в отношении дронедазона новые надежды связывают с другими родственными амиодарону молекулами, такими как celivarone (Sanofi-Aventis, Франция) и budiodarone (ARYx Therapeutics, США). Проводятся клинические исследования лекарственных средств разных классов, два из которых, вернакалант¹ и ранолазин¹, имеют определенные перспективы в антиаритмической терапии. Вернакалант, блокирующий ионный калиевый ток преимущественно в предсердиях, при внутривенном введении быстро купирует ФП без значительного проаритмического эффекта [33]. Ранолазин в настоящее время показан для лечения стабильной стенокардии, но также блокирует ряд ионных каналов клеточных мембран, что сближает его с антиаритмическими препаратами. Ранолазин удлиняет рефрактерность предсердий и подавляет триггерную активность путем блокирования натриевых каналов. Поэтому ранолазин предупреждает возникновение ФП, проявляя синергидный эффект при сочетании с амиодароном или дронедазоном [34].

Отмечая тенденции в современном медикаментозном лечении сердечно-сосудистых и многих других заболеваний, логично предположить повышение эффективности антиаритмической терапии путем рационального комбинирования препаратов. После получения обнадеживающих результатов в эксперименте [34], в настоящее время проводится клиническое исследование HARMONY с использованием комбинации более низких доз дронедазона (150–225 мг) и ранолазина (750 мг) для профилактики рецидива ФП.

Согласно нашим наблюдениям, повышение эффективности антиаритмической терапии ФП без снижения ее безопасности возможно при сочетании препаратов IC (Аллапинин) и III классов (амиодарон, соталол). Антиаритмические средства IC класса преимущественно расширяют комплекс QRS, а препараты III класса — удлиняют интервал QT. В результате не происходит избыточного (опасного в отношении желудочковой проаритмии) увеличения каждого из этих параметров электрокардиограммы. При этом стабилизирующее влияние терапии на электрофизиологию предсердий может усиливаться, а исходно повышенные симпатические и/или парасимпатические воздействия на сердце, способные служить триггером ФП, ограничиваются.

С 90-х годов прошлого века мы проводили открытое проспективное исследование противорецидивной терапии ФП. При гиперadrenergической форме ФП первоначально назначались соталол (80–160 мг/сут) или амиодарон (1000–1400 мг/нед после периода насыщения), при вагусной форме ФП — Аллапинин (25–75 мг/сут) или Этацизин (50–150 мг/сут), при смешанной (предложенный нами термин) форме ФП — амиодарон или соталол плюс Аллапинин или Этацизин. Для профилактики тромбоэмболий традиционно применялись Аспирин или варфарин, для лечения основного заболевания — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II. При рецидивах персистирующей ФП проводилась кардиоверсия, как правило фармакологическая. При неэффективности монотерапии больные переводились на одну из комбинаций антиаритмических препаратов, в дальнейшем могла применяться другая комбинация.

¹ В настоящее время препарат не зарегистрирован в РФ.

Демографические и клинические характеристики 306 пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП при включении в исследование для проведения стратегии сохранения синусового ритма представлены в табл. 1.

Повторное ультразвуковое исследование сердца демонстрировало стабильность основных показателей (табл. 2), что могло быть связано с выбранной стратегией лечения, ограничивавшей ремоделирование левых отделов сердца. Частота трансформации ФП в постоянную форму составляла всего 2% в год. Восстановление и поддержание синусового ритма ассоциировалось с улучшением прогноза пациентов по сравнению со стратегией урежения желудочковых сокращений при ФП [21].

Представляет интерес изменение во времени схем комбинированной терапии у обследованных нами пациентов. Сочетание соталола и Аллапинина исходно назначалось в 21%, через 7 лет — в 19%, через 15 лет — в 10% случаев, соталола и Этацизина — в 25%, 20% и 8%, амиодарона и Аллапинина — в 24%, 32% и 49%, амиодарона и Этацизина — в 30%, 29% и 33% случаев соответственно. Основной причиной перехода к другой комбинации препаратов являлось ослабление противорецидивного действия терапии. Вполне ожидаемо комбинации на основе амиодарона превосходили в эффективности комбинации, включавшие соталол. Наиболее часто со временем применялось сочетание амиодарона и Аллапинина, отличавшееся лучшей эффективностью и переносимостью.

В России доступны три препарата IC класса — Аллапинин, пропафенон и Этацизин, эффективность и безопасность которых не сопоставлялась в крупных рандомизированных исследованиях у больных с ФП. Пропафенон в нагрузочной дозе 450–600 мг чаще всего применяется самими больными для кардиоверсии при рецидиве ФП. Однако практический опыт показывает, что при непрерывном лечении этим препаратом его купирующий эффект может ослабевать. Для противорецидивной терапии, особенно вагусной и смешанной форм ФП, предпочтительно назначение Аллапинина, так как по нашему мнению Аллапинин меньше изменяет параметры электрокардиограммы. Таблетка Аллапинина является делимой, и это важно, поскольку встречаются пациенты, у которых эффективна разовая доза Аллапинина 12,5 мг.

Тщательный самоконтроль сердечного ритма самими пациентами, повторная электрокардиография, суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы не выявляли проаритмического действия применявшейся терапии. Не зарегистрировано ни одного случая внезапной аритмической смерти. Данное положение заслуживает специального обсуждения. Мы полагаем, что риск желудочковой проаритмии крайне низок, если строго учитывать результаты эхокардиографии у больных с ФП. При сохранной фракции выброса левого желудочка (более 55%) может быть назначен любой антиаритмический препарат, в том числе IC класса [13]. Лекарственные средства этого класса не следует назначать больным с толщиной стенки левого желудочка более 14 мм [12, 29]. Большинство пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП не имеют обоих указанных противопоказаний к назначению некоторых антиаритмических средств.

Больные с так называемой идиопатической или изолированной ФП (с нормальными результатами эхокардиографии) могут получать любые антиаритмические препараты. Недавно показано, что даже такая форма ФП негативно влияет на прогноз. В исследовании В. Weijts [35] участвовали пациенты с изолированной ФП и люди без ФП (контрольная

Таблица 1

Исходные характеристики больных с ФП

Показатель	Значение
Возраст, годы (M ± m)	58,3 ± 4,2
Мужчины/женщины	147/159
Артериальная гипертензия, %	60,8
Ишемическая болезнь сердца, %	23,9
Идиопатическая ФП, %	15,3
Клинические формы ФП: пароксизмальная, % персистирующая, %	46,1 53,9
Функциональный класс ХСН (M ± m)	1,42 ± 0,10

Таблица 2

Изменения параметров эхокардиографии в процессе многолетней терапии ФП с целью сохранения синусового ритма

Показатель	Исходно	Через 7 лет	Через 15 лет
N	306	284	173
ЛП, мм	43,5 ± 1,2	43,4 ± 1,2	43,9 ± 1,5
ИКСО, мл/м ²	28,7 ± 1,4	27,9 ± 1,4	29,5 ± 1,6
ИКДО, мл/м ²	75,2 ± 3,6	75,6 ± 3,3	77,4 ± 3,8
ФВ ЛЖ, %	61,8 ± 1,9	63,1 ± 1,7	61,9 ± 2,2
ИММ ЛЖ, г/м ²	139,5 ± 7,3	135,8 ± 7,4	141,0 ± 7,6
Ve/Va	1,07 ± 0,10	1,11 ± 0,08	0,95 ± 0,09

Примечание. N — количество больных; ЛП — переднезадний диаметр левого предсердия; ИКСО — индекс конечного систолического объема левого желудочка; ИКДО — индекс конечного диастолического объема левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; Ve/Va — соотношение максимальных скоростей раннего и предсердного наполнения левого желудочка.

группа) с аналогичными клиническими характеристиками и эхокардиографическими параметрами. При среднем сроке наблюдения 66 ± 11 месяцев сердечно-сосудистые события значительно чаще происходили у больных с идиопатической ФП по сравнению с контрольной группой (49% против 20%, p = 0,006). У пациентов с идиопатической ФП первое сердечно-сосудистое осложнение наступало в более молодом возрасте по сравнению с контрольной группой (59 ± 9 против 64 ± 5 лет, p = 0,027), а сами осложнения протекали тяжелее. Очевидно, больные с идиопатической ФП нуждаются в раннем назначении эффективных антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма.

Недавно получил объяснение факт резких различий в действии антиаритмических препаратов у клинически сходных пациентов с ФП. В исследовании В. Parvez et al. [36] показано, что успешное поддержание синусового ритма не зависит от возраста, наличия артериальной гипертензии или идиопатической ФП. Генотипические особенности пациентов существенно модулируют их ответ на антиаритмические препараты, что указывает на возможность индивидуального подбора лечения с учетом генетического полиморфизма.

В течение последнего десятилетия казалось, что результаты проведенных рандомизированных исследований позволяют выбирать для пожилых пациентов с ФП без выраженных клинических симптомов необременительную стратегию урежения частоты желудочковых сокращений. Недавно были получены данные, которые ставят под сомнение правильность такого подхода. Утверждается представление о том, что ремоделиро-

вание предсердий лучше предотвращать ранним контролем синусового ритма, не откладывая применение этой стратегии до тех пор, пока станет ясно, что контроль частоты желудочковых сокращений при ФП приносит неудовлетворительные результаты. В настоящее время маятник клинического предпочтения при лечении ФП качнулся к стратегии контроля ритма [37].

Стратегия поддержания синусового ритма официально рекомендована пациентам с ФП, сопровождающейся выраженными симптомами [11]. Можно предположить, что эта стратегия с применением рациональных комбинаций антиаритмических препаратов IC и III класса, современных оральных антикоагулянтов окажется более эффективной и безопасной, способной принести очевидную пользу более широкому кругу пациентов. ■

Литература

1. *Camm A. J.* Atrial fibrillation and risk // *Clin Cardiol.* 2012; 35, Suppl 1: 1–2.
2. *Lip G. Y., Tse H. F., Lane D. A.* Atrial fibrillation // *Lancet.* 2012; 379 (9816): 648–661.
3. *Канорский С. Г.* Предупреждение тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий: проблема выбора орального антикоагулянта // Международный медицинский журнал. 2012; 3: принято в печать.
4. *Hohnloser S. H.* Benefit-risk assessment of current antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation // *Clin Cardiol.* 2012; 35, Suppl 1: 28–32.
5. *Hagens V. E., Ranchar A. V., Van Sonderen E.* et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study // *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 241–247.
6. *Dorian P., Paquette M., Newman D.* et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian trial of atrial fibrillation // *Am Heart J.* 2002; 143: 984–990.
7. *Chung M. K., Shemanski L., Sherman D. G.* et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy // *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1891–1899.
8. *Corley S. D., Epstein A. E., DiMarco J. P.* et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study // *Circulation.* 2004; 109: 1509–1513.
9. *Testa L., Biondi-Zoccai G. G. L., Russo A. D.* et al. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Eur Heart J.* 2005; 26: 2000–2006.
10. *De Denus S., Sanoski C. A., Carlsson J.* et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Arch Intern Med.* 2005; 165: 258–262.
11. *Zimetbaum P.* Amiodarone for atrial fibrillation // *N Engl J Med.* 2007; 356: 935–941.
12. *Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y.* et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
13. *Gillis A. M., Verma A., Talajic M.* et al. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management // *Can J Cardiol.* 2011; 27: 47–59.
14. *Le Heuzey J. Y., De Ferrari G. M., Radzik D.* et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the dionysos study // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21: 597–605.
15. FDA, FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events, 2011.
16. FDA, FDA Drug Safety Communication: severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq), 2011.
17. *Connolly S. J., Camm A. J., Halperin J. L.* et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation // *N Engl J Med.* 2011; 365: 2268–2276.
18. *Ionescu-Ittu R., Abrahamowicz M., Jackevicius C. A.* et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation // *Arch Intern Med.* 2012; 172: 997–1004.
19. *Wyse D. G., Waldo A. L., DiMarco J. P.* et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* 2002; 347: 1825–1833.
20. *Van Gelder I. C., Hagens V. E., Bosker H. A.* et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N Engl J Med.* 2002; 347: 1834–1840.
21. *Канорский С. Г., Медведева И. В., Мельник М. Г.* и др. Поиск оптимальной терапии больных с фибрилляцией предсердий (результаты многолетнего сравнения трех стратегий лечения) // *Кардиология.* 2004; 12: 37–43.
22. *Pappone C., Rosanio S., Augello G.* et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study // *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 185–197.
23. *Sullivan S. D., Orme M. E., Morais E., Mitchell S. A.* Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis // *Int J Cardiol.* 2012, Mar 31 [Epub ahead of print].
24. *Caldeira D., David C., Sampaio C.* Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Cardiovasc Dis.* 2012; 105: 226–238.
25. *Chen S., Yin Y., Krucoff M. W.* Should rhythm control be preferred in younger atrial fibrillation patients? // *J Interv Card Electrophysiol.* 2012, May 22 [Epub ahead of print].
26. *Канорский С. Г., Кручинова О. А., Зингилевский К. Б.* Преимущества восстановления и поддержания синусового ритма у больных среднего возраста с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* 2006; 9: 31–35.
27. *De Vos C. B., Breithardt G., Camm A. J.* et al. Progression of atrial fibrillation in the REGistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy // *Am Heart J.* 2012; 163: 887–893.
28. *Santangeli P., Di Biase L., Burkhardt J. D.* et al. Examining the safety of amiodarone // *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11: 191–214.
29. *Wann L. S., Curtis A. B., January C. T.* et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Heart Rhythm.* 2011; 8: 157–176.
30. *Lafuente-Lafuente C., Longas-Tejero M. A., Bergmann J. F., Belmin J.* Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 5: CD005049.
31. *Kirchhof P., Andresen D., Bosch R.* et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial // *Lancet.* 2012; 380: 238–246.
32. *Iwasaki Y. K., Nishida K., Kato T., Nattel S.* Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management // *Circulation.* 2011; 124: 2264–2274.
33. *Camm A. J., Capucci A., Hohnloser S. H.* et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 313–321.
34. *Burashnikov A., Sicouri S., Di Diego J. M.* et al. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1216–1224.
35. *Weijls B., de Vos C. B., Tieleman R. G.* et al. The occurrence of cardiovascular disease during 5-year follow-up in patients with idiopathic atrial fibrillation // *Europace.* 2012, Jul 10 [Epub ahead of print].
36. *Parvez B., Vaglio J., Rowan S.* et al. Symptomatic Response to Antiarrhythmic Drug Therapy Is Modulated by a Common Single Nucleotide Polymorphism in Atrial Fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* 2012, Jun 7 [Epub ahead of print].
37. *Camm A. J., Savelieva I.* Atrial fibrillation: the rate versus rhythm management controversy // *J R Coll Physicians Edinb.* 2012; 42, Suppl 18: 23–34.

ЗАО "Фармцентр ВИЛАР" Здоровье в гармонии с природой®



АЛЛАПИНИН® ритм жизни

Антиаритмическое средство 1С класса
рекомендовано ВНОК и ВНОА при отсутствии
органических поражений сердца и ИБС

www.allapinin.ru

- Пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно рецидивирующие и пароксизмальные
- Монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.



ВНИМАНИЕ: ИЗМЕНИЛАСЬ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

БЕЛЛАТАМИНАЛ® седативное средство

Обладает альфа - адреноблокирующим, М- холиноблокирующим
и успокаивающим свойствами.

www.bellataminal.ru

- вегето-сосудистая дистония
- бессонница, повышенная раздражительность
- мигрень, психомоторное возбуждение
- эмоциональная неустойчивость, связанная с половым созреванием, климактерическим периодом
- гипертиреоз, нейродермит и другие дерматозы



Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения

Л. Б. Лазебник, доктор медицинских наук, профессор

О. М. Михеева, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Комиссаренко, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России,

ГУ ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения города, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, патология органов пищеварения, антигипертензивный эффект, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, классификация, фармакокинетика, титрование доз, временной индекс, монотерапия.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России достигает 40% у мужчин и 50% у женщин. У 83,3% больных АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения, в том числе у 30% с патологией печени.

Для коррекции артериального давления (АД) у больных АГ применяются антигипертензивные средства различных фармакологических групп, среди которых наиболее часто назначаемыми препаратами являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [7].

За прошедшие 30 лет ингибиторы АПФ были названы «краеугольным камнем лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Е. Braunwald, 1991) и «золотым стандартом терапии» (J. Cohn, 1998) [10].

Результаты многочисленных международных исследований показали, что данные препараты являются наиболее эффективными, уменьшающими смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, обладающими органопротективными действиями, и потому рекомендованы в качестве антигипертензивных средств первого ряда длительного лечения больных АГ.

В настоящее время наиболее известны десять ингибиторов АПФ: каптоприл, эналаприл, беназеприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл и трандолаприл. Для пяти из них (каптоприла, эналаприла, лизиноприла, рамиприла, трандолаприла) в крупных исследованиях было показано, что они снижают смертность [21, 23, 24, 28–32].

В скандинавском исследовании (STOP-2) сравнивалась эффективность ингибиторов АПФ (лизиноприл или эналаприл по 10 мг в сутки) с другими гипотензивными препаратами (блокаторы бета-адренорецепторов, гидрохлортиазид

в комбинации с амилоридом или фелодипином) при лечении 6614 больных АГ в течение 54 месяцев [22].

В этом исследовании показано, что ингибиторы АПФ значительно снижали риск возникновения сердечной недостаточности.

Исследование ALLHAT включало 33 357 больных АГ, наблюдавшихся в среднем 4,9 года [1, 17]. Первой группе больных был назначен хлорталидон (до 25 мг в сутки), второй — амлодипин (до 10 мг в сутки), третьей — лизиноприл (до 40 мг в сутки). На фоне терапии лизиноприлом инсульт («конечная точка») развивался реже, чем при применении диуретика.

В исследовании ТРОПНУ сравнивалась эффективность монотерапии гидрохлортиазидом и лизиноприлом у больных АГ с избыточной массой тела. Монотерапия ингибитором АПФ обеспечила контроль АД у 60%, а диуретиком — у 43% больных. В группе, получавшей лизиноприл, более чем у половины доза 10 мг/сут оказалась достаточной и только у каждого четвертого понадобилось назначить 40 мг в сутки. Для достижения целевого уровня АД на терапии диуретиком почти у каждого второго потребовалось назначение 50 мг/сут гидрохлортиазид, что сопряжено с вероятностью возникновения жизнеопасных аритмий.

В исследовании GISSI-3 у больных АГ, получавших лизиноприл, существенно снижался риск смерти и развития сердечно-сосудистой недостаточности [9].

Терапия ингибиторами АПФ у больных АГ и сахарным диабетом достоверно снижает риск возникновения поражения органов-мишеней. В исследовании EUCLID у 530 больных сахарным диабетом 1-го типа лизиноприл оказывал нефропротективное действие и снижал риск прогрессирования ретинопатии.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ATLAS показало, что лечение высокими дозами (33,2 мг в сутки) лизиноприла сопровождалось достоверным снижением риска смерти или госпитализаций на 12% [27].

Антигипертензивное действие ингибиторов АПФ связано с:

- ингибированием ренин-альдостерон-ангиотензин-системы в тканях и сосудистой стенке;
- торможением превращения неактивного ангиотензина I в активный вазоконстриктор ангиотензин II и уменьшением секреции альдостерона;
- увеличением активности ренина плазмы;
- аккумуляцией брадикинина вследствие ингибирования кининазы II;
- дилатацией почечных сосудов с повышением натрийуреза;
- усилением синтеза простагландинов PGI_2 и PGE_2 [18, 20].

Высвобождение PGI_2 и PGE_2 оказывает сосудорасширяющее, диуретическое и натрийуретическое действие. При лечении ингибиторами АПФ также уменьшается образование других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 [12].

Гемодинамические эффекты при применении ингибиторов АПФ проявляются:

- уменьшением общего сопротивления сосудов в связи с непрямым вазодилатирующим эффектом, что приводит к снижению АД на 15–25%;
- релаксацией объемных сосудов со снижением давления наполнения левого желудочка;
- повышением минутного объема крови;
- увеличением почечного кровотока в связи с дилатацией эфферентных артериол в клубочках [11].

Классификация ингибиторов АПФ. Несмотря на общий механизм действия, ингибиторы АПФ различаются по химической структуре, наличию в молекуле дополнительных функциональных групп, природе пролекарства, активности и фармакинетическому профилю, что очень важно учитывать при лечении больных с различной патологией органов пищеварения [3].

Наиболее популярна химическая классификация, согласно которой препараты подразделяются на четыре основных класса в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах ангиотензин-I-превращающего фермента:

- препараты, содержащие сульфгидрильную группу;
- препараты, содержащие карбоксильную группу;
- препараты, содержащие фосфинильную группу;
- препараты, содержащие гидроксамовую группу [15].

Анализ данных литературы показывает, что по продолжительности антигипертензивного эффекта ингибиторы АПФ можно разделить на две группы:

- средней продолжительности — каптоприл;
- пролонгированного действия — эналаприл, лизиноприл, квинаприл, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль за уровнем АД при приеме один раз в сутки.

Учитывая данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях, ингибиторы АПФ подразделяются на три класса:

1. Липофильные ингибиторы АПФ (каптоприл), которые сами по себе обладают фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции.
2. Липофильные пролекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболита-

ми после метаболической трансформации в печени (эналаприл — в эналаприлат), которые затем трансформируются в неактивные соединения [13]. У больных с патологией печени оба этих процесса нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее.

Соответственно при заболеваниях печени, препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее [6, 14].

Пролекарства более липофильны, чем их фармакологически активные метаболиты, что позволяет им обеспечивать быструю и полную абсорбцию при приеме внутрь.

Ингибиторы АПФ этого класса следует разделить на три подгруппы в зависимости от преимущественного пути элиминации их активных диацидных метаболитов:

- подкласс А — препараты с преимущественно почечной элиминацией;
- подкласс В — препараты с двумя основными путями элиминации;
- подкласс С — препараты с преимущественно печеночной элиминацией.

3. Гидрофильные препараты (лизиноприл), которые не подвергаются метаболизму в организме больного. Они циркулируют в крови в несвязанной с белками плазмы форме и подвергаются элиминации через почки в неизменном виде. Концентрацию их в плазме крови определяют величина дозы, принятой внутрь, а также скорость абсорбции и скорость экскреции через почки [16, 19, 26].

Всего четыре ингибитора АПФ (каптоприл, либензаприл, лизиноприл и церонаприл) непосредственно обладают биологической активностью. Все другие ингибиторы АПФ сами по себе являются неактивными веществами или пролекарствами (pro-drugs), т.е. свое действие проявляют после биотрансформации в печени и образования активных метаболитов [25].

Степень блокирования тканевой ренин-ангиотензивной системы различными ингибиторами АПФ неодинакова. Препараты, которые характеризуются меньшей липофильностью, в меньшей степени вызывают накопление в тканях брадикинина, с которым связывают появление побочного действия — сухого кашля.

Лизиноприл является хорошо изученным ингибитором АПФ, польза которого является доказанной при лечении больных АГ.

Лизиноприл — активное фармакологическое соединение.

Лизиноприл был третьим ингибитором АПФ (после каптоприла и эналаприла) из вошедших в клиническую практику препаратов этой группы.

Лизиноприл оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. Начало антигипертензивного эффекта — через 1–3 ч после приема внутрь, пик действия — через 6 ч, продолжительность действия — 24 ч со стабильным действием через 2–4 недели лечения [4, 5].

Антигипертензивный эффект длится более суток. В случае резкого прекращения терапии лизиноприлом не происходит внезапного повышения АД, а также значительного превышения значений АД до начала лечения.

Лизиноприл вызывает дилатацию артериол и вен, что приводит к снижению АД приблизительно на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов. Лизиноприл не вызывает рефлекторной тахикардии из-за стимуляции блуждающего нерва и снижения чувствительности барорецепторов каротидного синуса вследствие улучшения податливости и дилатации сонной артерии.

Таблица 1

Распределение больных АГ, принимающих лизиноприл, по группам в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Возраст (лет)	Масса тела (кг)
1-я группа	53,82 ± 3,26	73,18 ± 7,26
2-я группа	51,42 ± 4,68	67,75 ± 6,21
3-я группа	50,27 ± 4,07	72,73 ± 4,98

Фармакокинетика

После приема внутрь биодоступность лизиноприла составляет 25–29%. Функциональное состояние печени не влияет на биодоступность. Прием пищи не изменяет абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. В организме человека

он не подвергается метаболизму и экскретируется с мочой в неизменном виде. В плазме крови лизиноприл не связывается с белками. Период полувыведения равен 12,6 ч. Препарат подвергается клубочковой фильтрации, секретируется и реабсорбируется в канальцах. Максимальная концентрация достигается через 6 ч после приема разовой дозы, а стационарный уровень концентрации при регулярном приеме — через 2–3 дня.

При АГ начальная доза — 10 мг/сут при однократном приеме с последующим возможным постепенным увеличением до 40 мг/сут.

Таким образом, при лечении больных АГ с патологией органов пищеварения врач имеет возможность выбирать препарат из различных классов ингибиторов АПФ в зависимости от их фармакокинетических особенностей.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

Показатели	До лечения	На фоне лечения лизиноприлом 10 мг/сут	На фоне лечения лизиноприлом 20 мг/сут
1-я группа			
САД	150,3 ± 4,10 p1-2 = 0,02	127,4 ± 8,04	122,33 ± 4,07
ДАД	85,45 ± 3,21 p1-2 = 0,25	80,7 ± 3,86	73,0 ± 3,33
ВИ САД	69,25 ± 7,58	26,8 ± 11,72 p1-2 = 0,05	21,33 ± 6,82
ВИ ДАД	50,30 ± 6,65 p1-2 = 0,01	22,45 ± 8,69	8,44 ± 3,28
2-я группа			
САД	146,40 ± 3,82	127,5 ± 7,45 p2-3 = 0,01	121,5 ± 2,9
ДАД	86,7 ± 2,67	79,1 ± 3,68	71,1 ± 2,7
ВИ САД	70,55 ± 9,91 p2-3 = 0,29	29,4 ± 13,8 p2-3 = 0,01	20,0 ± 6,8
ВИ ДАД	60,65 ± 7,25 p2-3 = 0,03	22,55 ± 6,41	9,9 ± 3,72
3-я группа			
САД	152,04 ± 9,47 p1-3 = 0,19	124,05 ± 6,96 p1-3 = 0,02	124,75 ± 2,88
ДАД	93,47 ± 7,19	80,5 ± 2,45	77,0 ± 2,0
ВИ САД	87,58 ± 9,02 p1-3 = 0,28	24,85 ± 11,12 p1-3 = 0,07	23,38 ± 6,88
ВИ ДАД	72,1 ± 15,38 p1-3 = 0,26	22,95 ± 5,95	15,38 ± 6,38

САД — систолическое АД (среднесуточное); ДАД — диастолическое АД (среднесуточное).

Таблица 3

Эффективность монотерапии лизиноприлом у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

	Количество больных, принимавших лизиноприл 10 мг/сут	Количество больных, принимавших лизиноприл 20 мг/сут
1-я группа		
	20	9
ВИ САД > 30%	9	2
ВИ САД < 30%	11	7
Эффективность	55%	35%
2-я группа		
	20	10
ВИ САД > 30%	10	3
ВИ САД < 30%	10	7
Эффективность	50%	35%
3-я группа		
	20	8
ВИ САД > 30%	8	2
ВИ САД < 30%	12	6
Эффективность	60%	30%

В нашей работе мы оценивали эффективность ингибитора АПФ (лизиноприл) при терапии больных АГ с различной патологией органов пищеварения.

Цель исследования

Оценить особенности фармакодинамики лизиноприла при различных заболеваниях органов пищеварения у больных АГ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 60 больных АГ в сочетании со стеатозом (1-я группа), циррозом печени (2-я группа), язвенной болезнью 12-перстной кишки (3-я группа), по 20 человек в каждой группе соответственно.

Титрование доз лизиноприла проводилось еженедельно под контролем суточного мониторирования АД (СМАД). На основании жалоб, данных анамнеза и обследования (анализы крови, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) установлено наличие патологии со стороны печени и верхних отделов пищеварительного тракта. Больные язвенной болезнью 12-перстной кишки с нормальной функцией печени составляли группу сравнения (табл. 1).

Для оценки эффективности лизиноприла проводилось СМАД с помощью монитора АВРМ-02 осциллометрическим методом измерения АД в свободном двигательном режиме. Регистрацию проводили на «нерабочей» руке при отсутствии асимметрии АД. При асимметрии АД более 5 мм рт. ст. исследование проводилось на руке с более высокими показателями. Измерение АД осуществляли в течение 24 часов каждые 15 минут с 6.00 до 22.00 ч и каждые 30 минут с 22.00 до 6.00 ч.

С целью уточнения суточного профиля АД и оценки гипотензивного эффекта лизиноприла по данным СМАД определяли усредненные показатели АД. В норме в дневные часы АД не должно превышать 140 и 90 мм рт. ст., в ночные часы — 120 и 80 мм рт. ст. В качестве показателя нагрузки давлением оценивали временной индекс (ВИ) — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за определенные временные периоды (в соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества (American Society of Hypertension) ВИ более 30% свидетельствует о наличии повышенного АД) [3].

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 5.0. Для каждого показателя вычисляли среднее значение и стандартное отклонение от среднего значения. Статистическую достоверность изменений показателей определяли с помощью критерия Фишера. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным СМАД у всех обследуемых больных исходно было выявлено стойкое повышение АД, достоверных различий между группами выявлено не было.

Эффективность терапии оценивали через 1, 2, 3 и 4 недели по уровню ВИ СМАД: хорошая — при ВИ менее 30%, неудовлетворительная — ВИ более 30%.

При недостаточной эффективности лизиноприла дозу постепенно увеличивали до 20 мг (табл. 2, 3).

Как видно из табл. 2 и 3, на фоне терапии лизиноприлом в дозе 10 мг/сут отмечено снижение среднесуточных показателей АД, ВИ АД во всех трех группах. При лечении лизино-



- NB!** Не метаболизируется в печени
- NB!** Доказанная органопротекция
- NB!** Продолжительность действия 24-30 часов



**ЛЕЧЕНИЕ И ЗАЩИТА —
ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 987-1555, Факс: (495) 987-1556
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

прилом хороший антигипертензивный эффект был получен у 50% больных с циррозом печени. У 60% больных язвенной болезнью 12-перстной кишки хороший эффект был достигнут при приеме 10 мг/сут, у 30% больных — 20 мг/сут.

Недостаточная эффективность терапии лизиноприлом наблюдалась в 15% случаев у больных с циррозом печени и в 10% — с язвенной болезнью 12-перстной кишки даже при увеличении дозы препарата вдвое.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что эффективность монотерапии лизиноприлом не зависела от выраженности изменений печени у больных АГ.

В связи с этим становится особенно актуальным использование антигипертензивных препаратов, не метаболизирующихся в печени, способных обеспечить у больных АГ с патологией желудочно-кишечного тракта адекватный контроль за АД в течение 24 часов [2, 8].

Таким образом, лизиноприл является высокоэффективным антигипертензивным препаратом при лечении больных с различной патологией органов пищеварения. ■

Литература

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М., 2001. 86 с.
2. Драпкина О. М., Маевская М. В., Корнеева О. Н., Тутнов Д. А., Ивашкин В. Т. Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии // Российские медицинские вести. 2004, № 2, с. 39–42.
3. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Хирманов В. Н. Артериальное давление в исследовательской практике. Под ред. В. С. Моисеева, Р. С. Карпова. М.: Реафарм, 2004. 384 с.
4. Комиссаренко И. А., Лазебник Л. Б., Михеева О. М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. 2009. 8 (6). С. 239.
5. Комиссаренко И. А., Михеева О. М., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 11. С. 72–75.
6. Кушаковский М. С. Гипертензивная болезнь. СПб: Сотис, 1995. С. 243–253.
7. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. Анахарсис, 2003. С. 37–39.
8. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Комиссаренко И. А., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю. Особенности лечения больных АГ ингибиторами АПФ при патологии органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2007. № 4. С. 47–55.
9. Мазур Н. А. Эффективность нелипофильных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2003. № 4 (42). С. 76–79.
10. Мареев В. Ю. Применение ИАПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в 21 веке. Почему выгодно предпочесть фозиноприл? Болезни сердца. Руководство для врачей. Под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. М.: Литтерра, 2006. С. 3–8.
11. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. СПб — М.: Бином. 2-е изд. 2002. 925 с.
12. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А. Лечение артериальной гипертензии. М., 1999. С. 126–136.
13. Савенков М. П., Иванов С. Н., Боцова М. А., Михайлутова М. П. Коррекция повышенного артериального давления в утренние часы с помощью ингибиторов АПФ // Гедеон Рихтер в СНГ. 2001. № 4 (8). С. 27–30.
14. Савенков М. П., Иванов С. Н., Соломонова Л. А., Савенкова А. М. Утро начинается с рассвета и повышения артериального давления // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 10. С. 734–736.
15. Сторожаков Г. И. Ингибиторы АПФ: место в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum. Экстра-выпуск. 2002, январь, с. 3–4.
16. Тхостова Э. Б. Клиническая эффективность лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Гедеон Рихтер в СНГ. 2001. № 4 (8). С. 23–25.
17. ALLHAT Authors. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor or Calcium channel blocker VS Diuretic. JAMA, December 18, 2002, 288, 23, 2981–2996.
18. Campbell D. J., Kladis A., Duncan A. M. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides // Hypertens. 1994, 23: 439–449.
19. Choodoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure // Mt. Sinai. J. Med. 1990. Vol. 57. P. 169–171.
20. Furberg C. D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? // Am Coll Cardiol. 2001, 37, 1456–1460.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3). Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on six-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // Lancet. 1994; 343: 1115–1122.
22. Hansson L., Lindholm L. H., Ekblom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study // Lancet. 1999, 354, 1751–1756.
23. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (ISIS-4). A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction // Lancet. 1995; 345:669–685.
24. Kober L. et al. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group // N Engl J Med. 1995; 333: 1670–1676.
25. Lancaster S. G., Todd P. A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure // Drugs. 1988, 35: 646–669.
26. Opie H. L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Wiley-Liss-Authors Publishing. New-York, 1992.
27. Packer M., Poole-Wilson P. A., Armstrong P. W. et al. Comparative effects of low and high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group // Circulation. 1999; 100 (23): 2312–2318.
28. Pfeffer M. A. et al. On behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement trial // N Engl J Med. 1992; 327: 669–677.
29. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // Lancet. 1993; 342: 821–828.
30. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // N Engl J Med/1987; 316: 1429–1435.
31. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N Engl J Med. 2000; 342: 145–153.
32. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // N Engl J Med. 1991; 325: 293–302.

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии

В. С. Задионченко*, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Адашева*, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Ли*, кандидат медицинских наук, доцент

Е. И. Жердева*

Ю. В. Малиничева*

О. И. Нестеренко**, кандидат медицинских наук

С. В. Павлов*

*ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России,

**ГБУЗ ГКБ № 11 Департамента здравоохранения города, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический процесс, бронхоирританты, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, бронхоспазм, мониторинг артериального давления, спирометрия, суточная пульсоксиметрия, сатурация.

В настоящее время, по данным ВОЗ, около 250 миллионов человек в мире страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Это второе по распространенности неинфекционное заболевание по общемировой статистике. Заболеваемость ХОБЛ прогрессивно растет, и хроническая обструктивная болезнь легких является единственной причиной смерти с увеличением количества регистрируемых случаев [1, 2]. По прогнозам ВОЗ ХОБЛ станет третьей наиболее распространенной причиной смерти после инсульта и инфаркта миокарда к 2030 году [1]. Наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями при ХОБЛ являются артериальная гипертензия (АГ) (28%), сахарный диабет (14%), ишемическая болезнь сердца (10%) [2, 3].

Приоритеты в изучении коморбидной сердечно-сосудистой и легочной патологии принадлежат отечественной терапевтической школе. Так, в 1954 году российский терапевт академик А.Л. Мясников выявил наклонность к повышению АД у больных эмфиземой легких и предположил ведущую роль в развитии гипертензивных реакций гипоксии головного мозга. Он писал: «В подобных условиях легче возникают, при действии психоэмоциональных факторов, соответствующие нарушения высшей нервной деятельности, которые ведут в ряде случаев к развитию гипертонии». Н.М. Мухарьямов в 1966 году отметил, что у 20–25% больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) диагностируется АГ, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической «пульмогенной» гипертонии. В генезе этой формы АГ Н.М. Мухарьямов предполагал участие гипоксии и гипер-

капнии, нарушения роли легких в метаболизме биологически активных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II), которые являются вазоактивными агентами [4, 5]. В свою очередь В.Ф. Жданов и соавт. отмечали связь развития системной АГ с бронхообструкцией при участии гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ, что подтверждается и более поздними исследованиями [6]. В дальнейшем отечественные исследователи в целом ряде работ изучили патогенетические особенности АГ и клинико-функциональные характеристики АГ у больных ХОБЛ, а также подходы к терапии этой коморбидной патологии [7–11].

Однако до настоящего времени не существует доказательной базы эффективности антигипертензивной терапии и влияния на «суррогатные» и «жесткие» конечные точки у больных с сочетанной патологией АГ и ХОБЛ. Современные международные рандомизированные исследования в основном решают вопросы сравнения эффективности различных классов препаратов или их комбинаций. Возможности использования результатов данных исследований в реальной клинической практике зачастую ограничены, так как в список критериев исключения попадает большое количество больных АГ с сочетанной патологией, в том числе и ХОБЛ. С другой стороны, пульмонологические протоколы ведения больных с ХОБЛ не учитывают сочетанную кардиологическую патологию. Так, в европейских рекомендациях по ведению АГ (ESC/ESH 2007 — Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) и Европейское общество по изучению гипертензии (The European Society of Hypertension, ESH)) вообще не выделяется такого клинического варианта АГ — сочетание с ХОБЛ [12]. В национальных клинических рекомендациях в разделе «АГ в сочетании с патологией легких»

обсуждаются особенности ведения АГ у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой, проблемы подбора антигипертензивных препаратов, предпочтительные терапевтические стратегии [13].

Не вызывает сомнения, что в лечении АГ при ХОБЛ оправдано назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и отвечающих ряду требований:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;
- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ;
- отсутствие эффектов, ухудшающих вентиляцию легких, бронхореактивность и усугубляющих гипоксемию;
- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- отсутствие влияния на фармакодинамику антигипертензивных препаратов в условиях гипоксии.

Также необходимо, чтобы выбранный препарат оказывал влияние на патогенетические механизмы формирования АГ при ХОБЛ.

В основе развития АГ при ХОБЛ лежит раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом круге кровообращения, повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушение роли легких в метаболизме вазоактивных веществ, оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [14]. Имеются немногочисленные работы, подтверждающие роль компонентов РААС в патогенезе сердечно-сосудистых изменений у больных ХОБЛ [15]. Активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) увеличивается при гипоксии, что, возможно, играет немаловажную роль в увеличении степени системной гипертензии [16]. Повышение функции РААС возможно как при непосредственном воздействии гипоксии, так и опосредованно, через активацию симпатоадреналовой системы.

Проблемы применения ингибиторов АПФ (ИАПФ) у больных с бронхообструктивным синдромом неоднократно обсуждались. И связаны они, прежде всего, с накоплением бронхоирритантов (брадикинин, субстанция P, оксид азота) и появлением или усугублением кашля с возможным усилением бронхообструктивного синдрома. По данным клинических исследований частота этого побочного эффекта достигает 10–20%, причем среди больных без сопутствующей патологии [17]. Появление брадикининового кашля у больных ХОБЛ может ошибочно расцениваться как обострение ХОБЛ и приводить к неоправданному изменению лечебной тактики: усилению противовоспалительной и бронходилатирующей терапии, что, в свою очередь, ведет к усугублению течения АГ, микроциркуляторным расстройствам и ухудшению качества жизни больных.

Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БАР) в отличие от ИАПФ не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для ИАПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, при этом сохраняя плеiotропные эффекты, характерные для блокады РААС (антиоксидантные эффекты, эндотелийрегулирующие свойства). Большой селективностью и специфичностью блокады РААС объясняют лучшую переносимость БАР, по сравнению с ИАПФ. Частота побочных эффектов при лечении БАР такая же, как при назначении плацебо. У пациентов

с нарушенной бронхиальной проходимостью не было отмечено препарат-индуцированного кашля, что дает основания рассматривать БАР как препараты выбора в данной группе, что подтверждено в национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по ведению АГ (ВНОК, 2010) [13, 18].

Однако в одной из работ на фоне применения лозартана было отмечено индуцирование бронхоспазма и появление кашля у пациентов с АГ. Среди предположительных механизмов этого побочного эффекта обсуждалось повышение освобождения бронхоирританта оксида азота [19]. В другом же исследовании лозартан ингибировал метахолин-индуцированный бронхоспазм и значительно уменьшил редуцию объема сформированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [20].

Таким образом, влияние БАР на функцию легких описано в небольшом количестве местных исследований, которых недостаточно для однозначного заявления о тактике применения препаратов этой фармакологической группы у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ в связи с небольшим количеством наблюдений и отсутствием ослепления исследований. Таким образом, теоретические предпосылки благоприятного действия блокады негативных влияний АПФ дают основание для дальнейших исследований влияния данной группы препаратов не только при изолированной АГ, но и ее сочетании с другими патологиями, в том числе ХОБЛ.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности и переносимости антагониста рецепторов ангиотензина II — валсартана (Нортиван®) в дозе 80–160 мг в сутки у больных АГ 1–2 степени и ХОБЛ II–IV стадии.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования — местное, открытое, несравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Нортиван® у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Нами обследовано 18 пациентов с ХОБЛ II–IV стадии (the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2011) в период ремиссии, страдающий АГ I и II степени, определяемой в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (ВНОК, 2010). Средний возраст больных составил 53,5 ± 4,6 года.

Критериями исключения из исследования являлось наличие у пациентов осложнений АГ, ишемической болезни сердца, декомпенсированного хронического легочного сердца, эндокринных заболеваний, требующих медикаментозной коррекции, патологии почек, хронической сердечной недостаточности, пероральной стероидной терапии более 10 дней за последние 6 месяцев до включения в исследование, онкологических заболеваний и любых других состояний, которые могли бы помешать интерпретации и оценке результатов исследования. Пациенты, не получавшие ранее антигипертензивного лечения, включались в исследование сразу, а остальные проходили отмывочный период в течение 2 недель.

В качестве антигипертензивной терапии на протяжении 24 недель пациенты получали препарат Нортиван®. Эффективность терапии контролировалась с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Выбор в качестве критериев эффективности терапии параметров СМАД связан с литературными данными и собственными наблюдениями о преобладании у пациентов с АГ и ХОБЛ суточных профилей АД с отсутствием снижения или повышением АД в ночной период, когда офисные

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне терапии препаратом Нортиван®

Показатель	До лечения	После лечения	Δ (%)	p
САД24, мм рт. ст.	169,1 ± 5,7	135,3 ± 10,5	-20,1	***
ДАД24, мм рт. ст.	87,8 ± 4,5	78,4 ± 4,8	-10,7	***
ЧСС 24, уд./мин	77,6 ± 8,8	70,4 ± 6,1	-9,3	ns
срСАД день, мм рт. ст.	172,1 ± 4,9	141,9 ± 10,4	-17,6	***
срДАД день, мм рт. ст.	90,6 ± 5,1	76,3 ± 4,9	-15,8	***
ЧСС день, уд./мин	81,2 ± 9,0	80,3 ± 7,4	-1,1	ns
срСАД ночь, мм рт. ст.	159,2 ± 5,3	124,1 ± 5,8	-22,03	***
срДАД ночь, мм рт. ст.	81,7 ± 4,8	69,0 ± 3,9	-15,6	***
ЧСС ночь, уд./мин	68,1 ± 12,2	66,3 ± 10,1	-2,64	ns

Примечание: значения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$. Различия на фоне терапии указаны в Δ (%). Для расчета достоверности (p) до и после проведенной терапии использован t-критерий Стьюдента. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ns — недостоверно.

Таблица 2

Динамика показателей ФВД на фоне терапии препаратом Нортиван®

Показатель	До лечения	После лечения	Δ (%)	p
ЖЕЛ, %	79,8 ± 16,9	82,7 ± 13,5	+3,6	ns
ФЖЕЛ, %	87,6 ± 15,2	90,5 ± 12,2	+3,1	ns
ОФВ ₁ , %	59,2 ± 18,3	63,1 ± 15,9	+6,5	ns
Индекс Тиффно, %	53,4 ± 10,7	60,2 ± 11,5	+4,3	ns

Примечание: значения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$. Различия на фоне терапии указаны в Δ (%). Для расчета достоверности (p) до и после проведенной терапии использован t-критерий Стьюдента. ns — недостоверно.

цифры АД в меньшей степени отражают эффективность проводимой антигипертензивной терапии. Начальная дозировка составила 80 мг/сут. При недостаточном гипотензивном эффекте на 4-й неделе лечения доза препарата удваивалась. Базисная терапия ХОБЛ не менялась на протяжении всего времени исследования и включала антихолинергические препараты (ипратропия бромид, тиотропия бромид), бета2-адреномиметик (фенотерол) или их комбинацию.

Исходно и через 24 недели лечения проводилось полное лабораторное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови. Также исследовалась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, ЭКГ. Критерием безопасности проводимой терапии послужила оценка показателей функции внешнего дыхания, суточной пульсоксиметрии. СМАД проводилось с использованием портативных мониторов АВРМ-03 и АВРМ-04. Суточная пульсоксиметрия проводилась с использованием пульсоксиметра MIROxi. При суточной пульсоксиметрии анализировались следующие параметры: Ср%SpO₂ — средний уровень сатурации за сутки; Мин%SpO₂ — минимальное значение сатурации за сутки; Макс%SpO₂ — максимальное значение сатурации за сутки; индекс десатурации (I/ч) — среднее количество эпизодов десатурации за час; максимальная продолжительность (с) — максимальная продолжительность десатурации. Вентиляционная функция легких оценивалась на бодиплетизмографе волюметрического типа Master Lab методами спирографии с компьютерным расчетом показателей. Критерием безопасности терапии были данные спирометрии и суточной пульсоксиметрии до назначения препарата и в процессе терапии.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0. При сравнении количественных признаков в параллельных группах использовался критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Все больные по данным СМАД на фоне лечения достигли целевых цифр АД. Увеличение дозы препарата до 160 мг/сут потребовалось 50% пациентов. Побочных эффектов в процессе терапии зарегистрировано не было.

Под влиянием терапии произошло статистически значимое снижение как среднесуточных показателей систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), так и показателей АД в дневной и ночной периоды (табл. 1). При анализе суточного профиля АД до терапии обращало на себя внимание преобладание пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночном периоде (night-peaker — 31%, non-dipper — 50%, dipper — 19%), что связано с усугублением бронхиальной обструкции в ночные часы с активацией нейрогуморальных систем (симпатико-адреналовой и РААС) и повышением АД. В процессе терапии произошла полная коррекция типа night-peaker с увеличением количества пациентов с физиологическим ночным снижением АД (dipper) до 62%.

В наше исследование вошли пациенты со значительными обструктивными нарушениями в целом по группе (ОФВ₁ < 60%). В процессе лечения существенной динамики данных спирометрии не получено, что доказывает безопасность и хорошую переносимость изучаемого препарата у пациентов с ХОБЛ и АГ (табл. 2).

При оценке показателей суточной пульсоксиметрии достоверной динамики на фоне лечения Нортиваном® не выявлено.

Не было отмечено существенного влияния Нортивана® на концентрацию общего холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак и мочевой кислоты в сыворотке крови.

В 97% случаев у больных ХОБЛ было выявлено увеличение толщины КИМ, у 25,6% отмечено увеличение толщины КИМ на фоне нормального уровня липидного спектра, у 35,7% больных обнаружены в сонных артериях атеросклеротические

Динамика показателей суточного профиля АД у больного АГ на фоне терапии препаратом Нортиван®

Показатели СМАД	До терапии	После терапии
СрСАД, мм рт. ст.	157	136,2
СрДАД, мм рт. ст.	107,3	87,5
ЧСС, уд./мин	67,6	69,7
ВарСАД	15,9	10,2
ВарДАД	12,8	11,3
ИВСАД, %	99,75	27
ИВДАД, %	100	23

бляшки различной локализации. В дальнейшем на фоне проводимой терапии статистически значимой динамики не отмечалось.

Клинический пример

Больной А., 58 лет.

Диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких III ст., вне обострения. Артериальная гипертензия II ст., риск 4. Цереброваскулярная болезнь: стеноз левой внутренней сонной артерии 42%. Дислипидемия II А типа.

Жалобы: на одышку смешанного характера при ходьбе, кашель со слизистой мокротой в утренние часы, головные боли в затылочной области, эпизодически беспокоят «мушки перед глазами», слабость.

Анамнез: курит с 20 лет по 1,5 пачки в день. Работает слесарем. Хронический кашель много лет. Одышка беспокоит с 2008 года с затрудненным выдохом, которая в дальнейшем стала носить смешанный характер. В июле 2008 г. перенес пневмонию в средней доле правого легкого, в том же году была диагностирована ХОБЛ II ст. Обострения 2–3 раза в год. В течение 3–4 лет отмечает повышение АД, максимальные цифры 175/95 мм рт. ст., адаптирован к 130–140/80–90 мм рт. ст. Постоянного лечения не получал, эпизодически принимал метопролол 50 мг утром. Не обследовался, к врачам не обращался. Базисная терапия ХОБЛ: Беродуал нерегулярно.

Объективный статус: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски, умеренной влажности, периферических отеков нет. При перкуссии над легкими коробочный звук, при аускультации везикулярное дыхание, проводящееся во все отделы, единичные дискантовые хрипы. ЧДД 19 в мин. Границы сердца не расширены. Верхушечный толчок в V межреберье по среднеключичной линии. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 170/100 мм рт. ст. ЧСС 90 уд./мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 93 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Гипертрофия левого желудочка. Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Результаты терапии: начальная дозировка Нортивана® составила 80 мг/сут. Через 2 недели после анализа индивидуального дневника АД пациента доза была увеличена до 160 мг/сут из-за недостаточного гипотензивного эффекта препарата.

На фоне терапии больной субъективно отметил улучшение самочувствия: уменьшилась слабость, головные боли в затылочной области не беспокоили, эпизоды «мушек перед глазами» не возникали, субъективно несколько уменьшилась выраженность одышки. После 6-месячной терапии Нортиваном® в суточной дозе 160 мг по результатам офисного измерения АД зарегистрирован хороший клинический

эффект (АД 130/80 мм рт. ст.). Побочных эффектов не отмечалось.

При контрольном СМАД на фоне терапии отмечалось снижение СрСАД и СрДАД на 13,2% и 18,4% соответственно, уменьшение ВарСАД, показателей нагрузки давлением, улучшение суточного профиля АД (переход из типа non-dipper в dipper) (табл. 3).

При исследовании ФВД было выявлено значительное снижение вентиляционной способности легких по обструктивному типу. Резкая обструкция бронхов на всех уровнях. ЖЕЛ, ФЖЕЛ в норме. ЖЕЛ 92%, ФЖЕЛ 89%, ОФВ₁ 55%, индекс Тиффно 49%. В дальнейшем при контрольном исследовании без существенной динамики: ЖЕЛ 89%, ФЖЕЛ 95%, ОФВ₁ 56%, индекс Тиффно 47%.

Пульсоксиметрия: распределение SpO₂ (насыщение кислородом): среднее — 95,2%, min — 95%, max — 96%. Эпизоды SpO₂ < 89% — 0. Δ Index (12S) — 0. Длительность десатурации: общие события десатурации — 0. Распределение ЧСС: среднее — 96,3 в мин, min — 93%, max — 97%. В дальнейшем при оценке суточной пульсоксиметрии существенной динамики на фоне лечения Нортиваном® не выявлено: распределение SpO₂ (насыщение кислородом): среднее — 96%, min — 95%, max — 97%. Эпизоды SpO₂ < 89% — 0. Δ Index (12S) — 0. Длительность десатурации: общие события десатурации — 0. Распределение ЧСС: среднее — 92 в мин, min — 90%, max — 94%.

Ультразвуковая доплерография: в области бифуркации общей сонной артерии отмечается утолщение КИМ до 1,5 мм справа, 1,0 мм слева. Утолщение КИМ 1 см до бифуркации сонной артерии: слева по передней стенке до 1,1 мм, по задней стенке 0,8 мм; справа до 1,0 мм. Внутренняя сонная артерия слева: КИМ 1,5 мм, стеноз 42%. В дальнейшем при контрольном исследовании без динамики.

Показатели биохимического и клинического анализа крови в процессе терапии без динамики.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует высокую антигипертензивную эффективность и безопасность Нортивана® у больного АГ очень высокой степени риска в сочетании с ХОБЛ.

Заключение

Применение препарата Нортиван® показало высокую эффективность и безопасность у больных АГ I–II степени в сочетании с ХОБЛ II–IV стадии. Выявлена статистически и клинически значимая нормализация показателей СМАД с коррекцией патологических типов суточных кривых за счет уменьшения количества пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночной период. Безопасность использования препарата в клинической группе с синдромом бронхообструкции подтверждена динамикой вентиляционных показателей по данным спирометрии и результата-

ми суточной пульсоксиметрии, которые показали отсутствие усугубления гипоксии на фоне терапии. ■

Литература

1. Hurd S.S., Lenfant C. COPD: good lung health is the key. Comment // Lancet. 2005; 366: 1832–1834.
2. WHO Key Facts COPD: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
3. Crisafulli E., Costi S., Luppi F. et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation // Thorax. 2008; 63: 487–492.
4. Мухарлямов Н. М. Легочное сердце. М.: Медицина, 1973, 263 с.
5. Мухарлямов Н. М., Саттбеков Ж. С., Сучков В. В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Кардиология. 1974; № 12 (34): с. 55–61.
6. Жданов В. Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. Сб. науч. тр., Л., 1991; 89–93.
7. Задюченко В. С., Погонченкова И. В., Адашева Т. В. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких. Монография. М.: Анахарсис, 2005: 243.
8. Задюченко В. С., Адашева Т. В. Глава «Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких». Рук-во по артериальной гипертонии под ред. акад. Е. И. Чазова, проф. И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005: 454–471.
9. Задюченко В. С., Адашева Т. В., Федорова И. В., Нестеренко О. И., Миронова М. А. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких — клинико-патогенетические параллели и возможности терапии // Российский кардиологический журнал. 2009; 6: 62–69.
10. Адашева Т. В., Федорова И. В., Задюченко В. С., Мацевич М. В., Павлов С. В., Ли В. В., Гринева З. О. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сердце. 2009; 6: 345–351.
11. Задюченко В. С., Адашева Т. В., Мацевич М. В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких. Набор слайдов с комментариями. М., 2009: 40.
12. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. 2007; 25: 1105–1187.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов, 2010. www.gypertonic.ru.
14. Hunninghake D. B. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease The Proceedings of the American Thoracic Society. 2005; 2: 44–49.
15. Ulfendahl H. R., Aurell M. Renin-Angiotensin. London: Portland Press. 1998; 305.
16. Zimmerman B. G., Sybertz E. J., Wong P. C. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system // J Hypertens. 1984; 2: 581–587.
17. Goldszer R. C., Lilly L. S., Solomon H. S. Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy // Am J Med. 1988; 85: 887.
18. Lacourciere Y., Lefebvre J., Nakhle G. et al. Association between cough and angiotensin converting enzyme inhibitors vs angiotensin II antagonists: the design of a prospective, controlled study // J Hypertens. 1994; 12: 49–53.
19. Chan P., Tomlinson B., Huang T. Y. et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough // J Clin Pharmacol. 1997; 37: 253–257.
20. Myou S., Fujimura M., Kamio Y. et al. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma // Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 40–44.



- ♥ Плавное снижение и стабильный контроль АД
- ♥ Оптимальный профиль переносимости и безопасности
- ♥ Высокий уровень приверженности пациентов лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия):
119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: (495) 987 15 55; Факс: (495) 987 15 56; www.g-richter.ru

Реклама

Показания к применению аминохинолиновых препаратов при ревматических заболеваниях

Н. Г. Клюквина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: аутоиммунные болезни, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, степень активности болезни, индекс повреждения, протективное действие, противовоспалительное действие, комбинированная терапия, гипогликемия, беременные женщины, риск обострений, консультация офтальмолога.

Ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) — наиболее распространенные и клинически яркие заболевания из группы аутоиммунных ревматических болезней человека. Обе патологии имеют ряд сходных признаков: высокая частота в популяции, преимущественное поражение женщин, мультиорганный симптома, хроническое прогрессирующее течение, необходимость в длительном (в большинстве случаев — пожизненном) приеме лекарственных препаратов. Схемы лечения больных разрабатывались годами, изначально на основании эмпирического опыта, с последующим подтверждением и модификацией на основании результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ). Современный терапевтический арсенал позволил изменить картину течения РА и СКВ, переведя эти нозологические формы из разряда фатальных и инвалидизирующих состояний в разряд контролируемой патологии при разумном применении схем лечения. В то же время длительное применение иммуносупрессивных препаратов неизбежно влечет за собой развитие нежелательных последствий, что диктует необходимость постоянного совершенствования терапевтических схем и разработки новых лекарственных препаратов. На современном этапе тактика лечения больных ревматическими заболеваниями может быть сформулирована следующим образом: максимальная эффективность, минимальная токсичность, комбинированное применение с целью усиления эффекта и снижения побочных реакций, доказанное отдаленное влияние на исходы заболевания (увеличение выживаемости, снижение необратимого органного повреждения, улучшение качества

жизни и пр.) [1]. Несмотря на бурное развитие фармакологии и внедрение новых технологий в ревматологии, в первую очередь применение генно-инженерных биологических препаратов, «старые», хорошо проверенные методы лечения заболеваний, в том числе и применение аминохинолиновых препаратов (АП), продолжают сохранять свою актуальность и занимают особую «нишу» у больных РА, СКВ и другими ревматическими заболеваниями.

Считается, что широкое применение АП началось в 17-м веке в Южной Америке, когда священники-иезуиты стали использовать для лечения малярийной лихорадки кору хинного дерева. Наряду с жаропонижающим действием было отмечено положительное влияние на симптомы «ревматизма». В 1820 году были выделены активные компоненты — хинин и цинхонин, оказывающие выраженное антималярийное действие. В конце 90-х годов 19-го столетия появились первые публикации об эффективном применении АП при дискоидной и системной волчанке. В 1915 году немецкая фармацевтическая компания синтезировала первый аминохинолиновый препарат — хинакрин, который стал главным средством профилактики и лечения малярии у солдат и персонала в Тихоокеанском регионе во время Второй мировой войны. Наблюдения о пользе применения хинакрин у больных РА и СКВ были опубликованы британскими врачами в начале 50-х годов прошлого столетия, а синтез менее токсичных 4-аминохинолиновых производных, хлорохин фосфата (Делагил) и гидроксихлорохин сульфата (Плаквенил) положил начало широкому применению АП для лечения различных заболеваний [2].

Оба препарата практически не различаются по химической структуре (молекула гидроксихлорохина (ГКХ) содержит одну дополнительную гидроксильную группу) и обладают аналогичной фармакокинетикой, механизмом дей-

ствия и метаболизмом. Считается, что наличие гидроксильной группы в структуре ГКХ (Плаквенил) обуславливает меньшую офтальмо- и кардиотоксичность по сравнению с Делагилом [3, 4].

АП обладают широким спектром терапевтического воздействия и имеют своеобразные молекулярные механизмы фармакологической активности. В терапевтических концентрациях АП проявляют многочисленные эффекты в отношении клеточных иммунных реакций и синтеза провоспалительных цитокинов, обладают способностью стабилизировать мембраны лизосом, подавлять хемотаксис лейкоцитов и образование супероксидных радикалов; снижают синтез фибронектина и фибриногена, а также влияют на апоптоз [5]. Анализ имеющихся в настоящее время данных свидетельствует о наличии у АП противовоспалительного, иммуномодулирующего, фотопротективного, антиоксидантного, антимикробного, антиагрегантного, гиполипидемического, гипогликемического и анальгетического действия. Обнаружена способность АП *in vitro* восстанавливать чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическим противовоспалительным препаратам [6].

АП традиционно широко используются в дерматологии. Имеются доказательства эффективности АП при саркоидозе, кожном криптококкозе и лейшманиозе, узловой эритеме, дискоидной красной волчанке, хроническом атрофическом акродерматите, порфирии, буллезном эпидермолизе и других заболеваниях [7].

Благоприятный клинический эффект АП при СКВ впервые был выявлен в конце 19-го века английским врачом Payne J. P., который продемонстрировал влияние хинина на сосудистые проявления заболевания. Хлорохин фосфата (Делагил) и гидроксихлорохин сульфата (ГКХ, Плаквенил) в течение многих лет с успехом применялись при невысокой и умеренной активности болезни, главным образом при поражении

кожи, артритах и серозитах. У больных с минимальной или умеренной активностью патологического процесса наряду со снижением параметров воспаления и регрессом клинической симптоматики отмечено стероид-сберегающее действие препаратов. На фоне приема АП частота развития ремиссий у больных с дискоидной волчанкой (ДКВ) увеличивалась с 15% до 60–90%, а прекращение приема нередко вызывало рецидивы [8].

Прием АП достоверно ассоциируется со снижением частоты обострений СКВ. В полугодовом двойном слепом исследовании Canadian Hydroxychloroquine Study Group отмена ГКХ приводила к более чем двукратному нарастанию обострений заболевания, при этом относительный риск развития тяжелой органной патологии (васкулит, поперечный миелит и нефрит) оказался в 6 раз выше по сравнению с продолжавшими прием препарата больными (95% ДИ = 0,7–52,44). Впоследствии теми же исследователями сделаны аналогичные выводы в отношении влияния АП на риск возникновения тяжелых обострений и при более длительном наблюдении [9, 10].

Имеются доказательства эффективности АП при волчаночном нефрите. Анализ больных Хопкинской когорты показал, что на фоне приема ГКХ развитие нефрита встречалось достоверно реже (ОР = 0,35, 95% ДИ = 0,19–0,65, $p < 0,001$). Это позволило сделать вывод о целесообразности применения АП с дебюта заболевания, без отмены даже при наступлении ремиссии. По данным Kasitanon N. и соавт., ГКХ являлся независимым предиктором достижения ремиссии у больных с мембранозным волчаночным нефритом. Частота полной и частичной ремиссии у больных, получавших комбинированную терапию микофенолата мофетилом (ММФ) и ГКХ, оказалась в 5,2 раза выше по сравнению с больными на монотерапии ММФ (95% ДИ: 1,2–22,2; $p = 0,026$) [11]. Продемонстрировано протективное действие Плаквенила и в отношении развития почечной недостаточности у больных СКВ [12].

Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования подтвердили антитромботическую роль АП. Petri M. и соавт. в 1996 г. сообщали о снижении частоты рецидивирования тромбозов при приеме ГКХ больными Хопкинской когорты [29]. Впоследствии аналогичные результаты были получены и другими исследователями. У 288 греческих больных СКВ длительность приема АП ассоциировалась с меньшим процентом возникновения тромботических

осложнений как при наличии вторичного антифосфолипидного синдрома, так и без него. В 2009 году Kaiser и соавт. опубликовали анализ факторов развития тромботических осложнений среди 1930 больных СКВ, согласно которым терапия ГКХ достоверно снижала показатели риска тромбоза (ОР 0,62, $p < 0,001$) [13–17].

Назначение АП на ранних стадиях заболевания сопровождалось снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов [12]. В исследовании LUMINA (Lupus in Minorites: Nature versus nurture) исходные параметры были значительно хуже у больных, не принимавших АП: регистрировались более высокие балльные показатели активности и повреждения, чаще встречалось поражение жизненно важных органов (почек и центральной нервной системы). Наблюдение показало, что прием АП снижал частоту развития повреждения и в дальнейшем, при этом наибольший эффект достигался при максимально коротком периоде с момента установления диагноза до назначения ГКХ [18].

Имеются два сообщения о влиянии АП на выживаемость больных СКВ. В проспективное исследование Ruiz-Irastorza и соавт. было включено 232 больных СКВ. За период наблюдения погибло 23 больных, при этом 83% умерших никогда не получали терапию АП. Терапия АП оказывала влияние и на картину детальных исходов: в группе получавших ГКХ не регистрировалось кардиоваскулярных осложнений. Протективное действие АП в отношении выживаемости больных также было подтверждено у 608 больных в когорте LUMINA [15, 19].

Назначение ГКХ пациентам с вероятной СКВ (менее 4 диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) приводило к более длительному интервалу с момента появления первых симптомов до развития полиорганного поражения. Кроме того, наряду с поздним развитием заболевания, частота и уровни антиядерных аутоантител на момент установления достоверного диагноза СКВ и в дальнейшем оказались значительно ниже на фоне терапии АП [20].

АП более полувека применялись при лечении других ревматических заболеваний. В серии неконтролируемых исследований продемонстрирована определенная эффективность АП при серонегативных спондилоартритах, эозинофильном фасциите, синдроме Шегрена,

палиндромном ревматизме [21]. У части больных ювенильными артритами ГКХ не уступал по эффективности солям золота и D-пеницилламину. Сообщалось о положительном влиянии ГКХ на кожные проявления при ювенильном дерматомиозите [53]. Имеются данные о целесообразности назначения АП в дополнение к противовирусным препаратам у больных HCV-ассоциированным артритом и при болезни Лайма, особенно при развитии резистентного к антибактериальной терапии артрита у больных с наличием HLA-DR бета 1*0401 гаплотипа [22, 23].

По данным Robertson C. R. и соавт., ГКХ в дозах 200–400 мг в день купировал обострения суставного синдрома у больных эрозивным остеоартритом, не отвечающие на НПВП [24]. Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия АП при остеоартрозе исследователи считают ингибирующее влияние ГКХ на выработку оксида азота хондроцитами [25].

Суммарный анализ проведенных в 90-х годах прошлого века исследований позволил сделать вывод о преимуществах использования АП по сравнению с плацебо у больных РА. Лечение ГКХ ассоциировалось с достоверным улучшением суставного счета, уменьшением выраженности боли и общим клиническим улучшением по оценке больного и врача, снижением титров ревматоидного фактора и уровней СОЭ, однако существенного влияния на рентгенологическое прогрессирование эрозивного процесса выявлено не было. В настоящее время АП в лечении больных РА стали применяться реже, что связано с рядом факторов: медленным развитием эффекта (до 6 месяцев), меньшей выраженностью противовоспалительного эффекта по сравнению с другими болезнью-модифицирующими препаратами, минимальным антидеструктивным действием, а также с широким внедрением в клиническую практику новых генно-инженерных биологических препаратов. Однако АП не утратили своей актуальности у больных РА, считаются препаратами второй линии после более быстро и активно действующих цитотоксиков и нередко назначаются в сочетании с другими лекарственными препаратами [26, 27].

Использование АП в рамках комбинированной терапии РА (в первую очередь в сочетании с метотрексатом) приводило к достоверному снижению гепатотоксических эффектов последнего, увеличению длительности ремиссии после отмены метотрексата и сокращению числа обострений [28]. Группой отечественных

исследователей было показано, что комбинированная терапия Плаквенилом и метотрексатом оказывала более стабильное влияние на показатели воспаления у больных РА по сравнению с монотерапией метотрексатом, и высказано предположение о целесообразности присоединения Плаквенила к терапии метотрексатом при появлении признаков вторичной неэффективности последнего (снижении эффекта), а в случае достижения ремиссии на фоне комбинации метотрексата и Плаквенила возможна отмена первого и продолжение приема последнего, что позволяет пролонгировать ремиссию [29]. Имеются экспериментальные данные о способности ГКХ потенцировать иммуносупрессивный эффект циклоспорина А (ЦсА) [30]. Показание к назначению Плаквенила в настоящий момент могут быть сформулированы следующим образом: монотерапия на ранних стадиях суставного поражения (недифференцированный артрит) и на ранней стадии РА при низкой активности в отсутствие признаков неблагоприятного прогноза, а также в составе комбинированной терапии при снижении или недостаточности эффекта метотрексата, в случае достижения минимальной активности РА и недостаточной переносимости метотрексата, при достижении ремиссии РА с последующей отменой метотрексата через 6 месяцев после комбинированного приема [1, 29].

Некоторые механизмы действия АП могут оказывать дополнительное положительное влияние на звенья патогенеза ревматических заболеваний. Все исследователи единогласно признают благотворное влияние АП на липидный профиль у больных РА и СКВ, особенно на фоне глюкокортикоидной терапии [31–34].

M. Petri и соавт. при изучении 264 больных СКВ установили, что прием ГКХ ассоциировался с более низкими уровнями холестерина, и подсчитали, что назначение 200–400 мг Плаквенила позволяет свести к минимуму негативное влияние на липидный спектр 10 мг преднизолона [32]. P. Rahman и соавт. проанализировали уровни липидов у 815 больных СКВ и обнаружили, что назначение АП приводило к снижению уровней общего холестерина на 11,3% через 3 и на 9,4% — через 6 месяцев, тогда как отмена препарата приводила к повышению показателей на 3,6% и 5,4% через 3 и 6 месяцев соответственно. Средние уровни холестерина в группе больных, получавших АП и ГК, оказались на 11% ниже по сравнению с группой больных, получавших монотерапию ГК ($p = 0,002$). Одним из возмож-

ных механизмов гиполипидемического действия предполагается снижение синтеза холестерина в печени за счет ингибирующего влияния АП на лизосомы и накопления в последних липопротеидов низкой плотности [35].

Гипогликемия относится к хорошо известным побочным эффектам АП, и связана, как было показано в исследованиях *in vitro* и на животных моделях, с повышением выработки инсулина и чувствительности периферических тканей к данному гормону [36]. У больных с декомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа прием 600 мг Плаквенила в течение 6 месяцев приводил к снижению уровней гликозилированного гемоглобина на 3,3% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), что позволило уменьшить дозу инсулина в среднем на 30% [37]. В большом проспективном исследовании (4905 больных с РА, 20 лет наблюдения) Wasko M. и соавт. обнаружили достоверное снижение риска развития диабета в случае приема ГКХ, которое непосредственно ассоциировалось с длительностью терапии. Относительный риск развития диабета 2-го типа в группе больных, принимавших ГКХ более 4 лет ($n = 384$), составил 0,23 (95% ДИ 0,11–0,5, $p < 0,001$) по сравнению с больными, не получавшими данную терапию ($n = 3097$) [38].

Немаловажное значение имеет положительное влияние АП на костный метаболизм и минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Согласно результатам многофакторного анализа, прием АП оказался единственным фактором, ассоциирующимся с более высокими показателями МПКТ в шейке бедра и позвоночнике как у пре-, так и у постменопаузальных женщин с СКВ. Кроме того, длительность приема АП положительно коррелировала с МПКТ в шейке бедра и отрицательно с частотой развития остеопении и остеопороза поясничного отдела позвоночника, при этом имелась положительная корреляционная связь между кумулятивной дозой ГКХ и показателями МПКТ в L₁–L₄ позвонках [39, 40].

Недавно Rahim R. and Strobl J. обнаружили, что *in vitro* АП оказывают ингибирующее действие на рост линии опухолевых клеток молочной железы. Имеются данные о снижении частоты злокачественных заболеваний у больных СКВ, получавших антималярийные препараты [41–43].

Изучаются антибактериальные, противогрибковые и противовирусные свойства АП. Доксициклин в сочетании с ГКХ с успехом применяется для лече-

ния лихорадки Q. Предварительные клинические исследования *in vivo* указывают на эффективность применения АП у ВИЧ-инфицированных больных. Недавно продемонстрирована ассоциация терапии АП с более чем десятикратным снижением частоты инфекционных осложнений [44–46].

Отдельно поднимается вопрос о целесообразности и безопасности применения АП у беременных и кормящих женщин. В течение многих лет существовала однозначная точка зрения относительно необходимости отмены АП при наступлении беременности, что было связано с описанием случаев офтальмологической токсичности у животных и людей, подвергшихся *in utero* экспозиции хлорохином, и тератогенным действием высоких доз препарата у животных [47–49]. В то же время были получены данные, что отмена АП у больных СКВ при наступлении беременности повышает риск обострения заболевания, что усугубляется и самим фактом беременности. Впервые A. Parke, а впоследствии и другие исследователи стали пропагандировать необходимость продолжения приема АП беременными женщинами и приводили данные о более низкой частоте обострения и снижении дозы глюкокортикоидов на фоне приема ГКХ [50–53].

Проспективное исследование влияния ГКХ на течение беременности, исходы у плода и матерей с СКВ было проведено в Хопкинской когорте [54]. Анализировались исходы 257 беременностей и течение СКВ у 197 женщин. В 163 случаях лечение ГКХ отсутствовало, 56 больных продолжали терапию препаратом и 38 женщин прекращали прием в течение 3 месяцев до или в первом триместре беременности. Частота выкидышей, мертворождений и врожденной патологии не различалась между тремя группами. На фоне прекращения терапии ГК отмечено повышение активности СКВ во время беременности. У 79 детей, подвергавшихся экспозиции ГКХ, увеличения частоты врожденных аномалий отмечено не было.

В 2003 году Costedoat-Chalumeau N. опубликовали данные об исходах 133 беременностей у больных СКВ и результаты наблюдения 117 детей в течение в среднем 2 лет после рождения [55]. Частота пороков развития у детей не различалась (3 случая у матерей в группе ГКХ и 4 случая — в контрольной группе). Обзор литературных данных об использовании АП у женщин с аутоиммунными заболеваниями не выявил повышенного риска врож-

денных дефектов у детей и акушерской патологии у женщин [56]. Прекращение приема АП во время кормления также признано нецелесообразным. В фармакокинетических исследованиях было показано, что поступление ГКХ новорожденным с молоком матери не превышает 0,2 мг/кг/сут, что значительно ниже безопасной терапевтической дозы у взрослых (6,5 мг/кг/сут) [57, 68].

На IV Интернациональном конгрессе «Половые гормоны, беременность и ревматические заболевания» в 2004 году эксперты из разных стран выдвинули следующие постулаты: 1) при наличии показаний терапию АП следует продолжать во время беременности и лактации (уровень доказательности II); 2) гидроксихлорохин (Плаквенил) является препаратом выбора у беременных (уровень доказательности IV) и 3) в период лактации разрешен прием хлорохина и ГКХ (уровень доказательности IV [59]). Следует отметить, что на территории РФ в инструкции по применению ГКХ беременность до сих пор считается противопоказанием к назначению препарата.

В 2009 г. G. Ruiz-Irastorza и соавт. опубликовали метаанализ 95 литературных источников, в котором суммированы данные о высоком уровне доказательности профилактического действия АП в отношении риска обострений (в том числе и во время беременности) и увеличения продолжительности жизни, умеренном уровне доказательности — в отношении развития необратимого органного повреждения, тромбозов и потери минеральной плотности костной ткани, и низком уровне доказательности в отношении снижения активности заболевания, уровня липидов и развития субклинического атеросклероза, защитного действия в отношении развития остеонекроза и снижения риска развития злокачественных новообразований (табл. 1). С 2007 года АП входят в рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) по лечению больных СКВ [59].

Отличительной особенностью АП является хорошая переносимость и низкая частота побочных реакций, требующих прекращения лечения. Имеются убедительные доказательства меньшей токсичности АП по сравнению с другими базисными противоревматическими средствами. Нежелательные явления терапии АП встречаются редко, главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи и, как правило, умеренно выражены (табл. 2) [60–63].

Таблица 1

Уровни доказательности эффективности АП при СКВ		
Уровень доказательности	Эффективность	Препарат
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Снижение активности СКВ (в том числе и при беременности) Снижение летальности 	Хлорохин/ГКХ Хлорохин/ГКХ
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Снижение риска развития тромбозов Протективное действие в отношении необратимого органного повреждения Положительное влияние на МПКТ 	Хлорохин/ГКХ ГКХ ГКХ
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Снижение риска тяжелых обострений Вспомогательное действие при достижении ремиссии волчаночного нефрита Снижение уровня липидов Защитное действие в отношении развития остеонекроза Более позднее развитие полиорганной симптоматики Снижение риска развития злокачественных новообразований 	ГКХ ГКХ Хлорохин/ГКХ ГКХ ГКХ Хлорохин/ГКХ
Очень низкий	<ul style="list-style-type: none"> Снижение уровней 1,25-(ОН)₂ витамина D Антиатерогенное действие 	ГКХ Хлорохин/ГКХ

Таблица 2

Побочные эффекты аминохинолиновых препаратов	
<p>Сравнительно частые, но не тяжелые</p> <ul style="list-style-type: none"> Нарушения со стороны ЖКТ (боли, тошнота, рвота, потеря аппетита, расстройства стула) Головные боли, раздражительность Небольшие расстройства зрения Вестибулярные нарушения 	<p>Редкие, но потенциально тяжелые</p> <ul style="list-style-type: none"> Ретинопатия Психоз Судороги Супрессия костного мозга (апластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз) Миопатия Кардиомиопатия
<p>Редкие, нетяжелые</p> <ul style="list-style-type: none"> Нарушение пигментации кожи, волос и ногтей Поражение кожи (буллезные высыпания, мультиформная эритема, фотосенсибилизация, эксфолиативный дерматит) Обострение псориаза Ангионевротический отек, бронхоспазм Повышение печеночных ферментов 	

Наиболее значимой признана офтальмологическая токсичность, включающая диплопию, кератопатию и ретинопатию, при этом последнее осложнение может быть необратимым и приводить у некоторых больных к развитию полной потери центрального зрения [64]. По мнению ряда авторов, имеется причинная связь между выявлением ретинопатии и отдельными факторами, такими как возраст больных, длительность приема АП, суточная и кумулятивная доза [65, 66]. Однако некоторые исследователи не выявили зависимости развития данного офтальмологического осложнения от кумулятивной дозы [67]. Согласно наблюдениям Araiza-Casillas R. и соавт., больные РА и СКВ различаются по предрасположенности к возникновению ретинопатии: при СКВ ретинопатия в большей степени ассоциировалась с наличием субклинического почечного поражения, чем с кумулятивной дозой [68]. Также этими авторами отмечено, что риск развития необратимой ретинопатии повышается в 5 раз, если при обнаружении кератопатии прием препарата продолжа-

ется. Сформулирована четкая инструкция о необходимости офтальмологического контроля и отмены препарата при возникновении осложнений, что, как правило, приводит к обратимости изменений.

Имелись единичные сообщения о возможной кардиотоксичности АП (нарушение проводимости, гипертрофия миокарда, рестриктивная кардиомиопатия) [69, 70], однако согласно недавно проведенным исследованиям у 85 больных, получавших ГКХ, и 28 больных на фоне приема хлорохина, негативного влияния АП на миокард не выявлено [71, 72].

Большинство побочных эффектов, в первую очередь желудочно-кишечные осложнения и неврологические нарушения, обычно развиваются в начале лечения, имеют умеренную степень выраженности и быстро исчезают при снижении дозы препаратов. Доказано, что хлорохин (Делагил) в два раза токсичнее ГКХ (Плаквенила) [72].

Сравнение эффективности и переносимости этих двух препаратов при длительном приеме было проведено группой канадских авторов у 940 больных раз-

личными ревматическими заболеваниями (558 больных РА, 178 СКВ, 127 с палиндромным ревматизмом и 77 с другими нозологическими формами). 57% больных принимали хлорохин, 43% — ГКХ. Прекращение лечения вследствие токсичности чаще наблюдалось на фоне приема первого препарата, тогда как ГКХ чаще отменялся из-за неэффективности. Частота побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, составляла 15% у больных с ГКХ и 28% у больных, принимавших хлорохин ($p < 0,001$). Выявлены различия и в спектре побочных явлений: кожные сыпи, поражение глаз и миопатии достоверно чаще встречались у больных на хлорохине. Тяжелое осложнение со стороны глаз — ретинопатия — выявлена только у 3 больных в целом по группе, что позволило сделать вывод о редкости данного осложнения при использовании терапевтических доз препарата (< 4 мг/кг/сут для хлорохина и < 6 мг/кг/сут для ГКХ), независимо от длительности приема АП, и при адекватном офтальмологическом контроле [62].

Информированность не только врача, но и пациента относительно механизмов действия, тактики применения и побочных эффектов АП является залогом успеха терапии. Абсолютными противопоказаниями для назначения АП считаются: ранее регистрирующаяся офтальмологическая токсичность и гиперчувствительность. Не рекомендован длительный прием у детей. К относительным противопоказаниям относятся поражение печени, алкоголизм, псориаз, нейромышечные заболевания (включая миастению) и психотические расстройства. Начальная доза Плаквенила при СКВ обычно составляет 400–800 мг/сут в течение нескольких недель или месяцев, средняя поддерживающая доза — 200–400 мг/сут. Дозы, назначаемые больным РА, как правило, ниже — 200–400 мг/сут. Следует иметь в виду, что эффект препарата наступает не ранее чем через 2–8 недель, поэтому отсутствие видимого действия в первые дни лечения не является основанием для прекращения приема. Терапия АП может продолжаться сколько угодно долго при отсутствии нежелательных явлений. Мониторинг терапии АП включает оценку состояния глаз и лабораторный контроль. Консультация офтальмолога проводится всем больным до назначения препаратов, повторные консультации у пациентов с низким риском развития ретинопатии — ежегодно после первых 5 лет наблюдения и ежегодно на протяжении всего наблюдения при наличии высокого риска развития осложнений со стороны

глаз. Клинический анализ крови необходимо сдавать 1 раз в 6–12 месяцев, биохимический анализ крови (в том числе определение липидного спектра) — ежегодно [73, 74].

Доступность, хорошая переносимость и эффективность АП являются основаниями для широкого применения ГКХ у больных ревматическими заболеваниями. В США терапию ГКХ получают 35% больных СКВ Хопкинской когорты [75]. Несомненным плюсом является несложный мониторинг терапии ГКХ, что позволяет назначать препарат амбулаторно. К дополнительным преимуществам следует также отнести экономическую эффективность АП (умеренная стоимость лекарственного средства, отсутствие необходимости применения дорогостоящих процедур и лабораторных анализов при мониторинге терапии).

Таким образом, АП прочно занимают свою «нишу» в лечении ряда ревматических заболеваний и продолжают оставаться одним из необходимых препаратов у больных с потребностью в длительной иммуносупрессивной терапии. ■

Литература

1. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: Геотар-Медиа, 2010, 729 с.
2. Systemic lupus erythematosus. Fifth Edition. Edited by R. G. Lahita. 2011, p. 1061.
3. Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine // *J Rheumatol*. 1999, 26 (9), 1866, 1868.
4. Costedoat-Chalumeau N., Hulot J. S, Amoura Z. A. et al. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report // *Cardiology*. 2006. 107 (2), 73–80.
5. Povin F., Petitclerc E., Marceau F. Mechanisms of action of antimalarials in inflammation: induction of apoptosis in human endothelial cells // *J. Immunol*. 1997, 158, 1872–1879.
6. Rynes R. I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases // *Br. J. Rheum*. 1997, 36, 799–805.
7. Wozniacka A., Carter A., McCauliffe D. P. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit // *Lupus*. 2002, 11, 71–81.
8. Dubois E. L. Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus // *Sem. Arthr. Rheum*. 1978, 8, 35–51.
9. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus // *N. Engl. J. Med*. 1991, 324, 150–154.
10. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbation in systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 1998, 7, 80–85.
11. Kasitanon N., Fine D. M., Haas M., Magder L. S.,

- Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis // *Lupus*. 2006, 15 (6), 366–370.
12. Fessler B. J., Alarcon G. S., McGwin G. Jr., J. Roseman et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual // *Arthritis Rheum*. 2005, 52 (5), 1473–1480.
13. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective // *Scand J Rheumatol*. 1996, 25 (4), 191–193.
14. Mok M. Y., Chan E. Y., Fong D. Y. et al. Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol*. 2005, 32 (4), 622–628.
15. Ruiz-Irastorza G., Egrubide M. V., Pijoan J. I. et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*, 2006, 15 (9), 577–583.
16. Tektonidou M. G., Laskari K., Panagiotakos D. B., Moutsopoulos H. M. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies // *Arthritis Rheum*. 2009, 61 (1), 29–36.
17. Kaiser R., Cleveland C. M., Criswell L. A. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort // *Ann Rheum Dis*. 2009, 68 (2), 238–241.
18. Molad Y., Gorshtein A., Wysesbeek A. J., Guedj D. R. et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort // *Lupus*. 2002, 11 (6), 356–361.
19. Alarcon G. S., McGwin Jr. G., Bertoli A. M. et al. Effect of hydroxychloroquine in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. Data from lumina, a multiethnic us cohort (LUMINA L) // *Ann Rheum Dis*. 2007, 66 (9), 1168–1172.
20. James J. A., Kim-Howard X. P., Bruner B. F. et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2007, 16, 401–409.
21. Avina-Zubieta J. A., Galindo-Rodriguez G., Newman S. et al./Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis*. 1998, 57, 582–587.
22. Youssef W., Yan A., Russel A. S. Palindromic rheumatism: a response to chloroquine // *J. Rheum*. 1990, 18, 35–37.
23. Kammer G. M., Soter N. A., Gibson D. J., Schur P. H. Psoriatic arthritis: a clinical, immunologic and HLA study of 100 patients // *Sem. Arthr. Rheum*. 1979, IX, 75–79.
24. Robertson C. R., Rice J. R., Allen N. B. Treatment of erosive osteoarthritis with hydroxychloroquine // *Arthr. Rheum*. 1993, 36, 167.
25. Vuolteenaho K., Kujala P., Moilanen T., Moilanen E. Aurothiomalate and hydroxychloroquine inhibit nitric oxide production in chondrocytes and in human osteoarthritis cartilage // *Scand. J. Rheum*. 2005, 34, 475–479.



Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата



ПЛАКВЕНИЛ®

гидроксихлорохин

неотъемлемый компонент комплексной терапии СКВ*

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЛАКВЕНИЛ® П № 015606/01 ОТ 15.12.2009 (ПРОТИВОМАЛЯРИЙНОЕ СРЕДСТВО, КОД АТХ R01BA02)

Лекарственная форма и состав. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «НСQ» на одной стороне и «200» – на другой стороне, содержат 200 мг гидроксихлорохина сульфата и вспомогательные вещества. **Показания к применению.** Ревматоидный артрит; ювенильный ревматоидный артрит; красная волчанка (системная и дискоидная). Мalaria (за исключением хлорохин-резистентных штаммов *P. falciparum*) (см. полную инструкцию по применению). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к производным 4-аминохинолина, ретинопатия, детский возраст при необходимости длительной терапии, детский возраст до 6 лет (таблетки по 200 мг не предназначены для детей с «идеальной» массой тела менее 31 кг), беременность, наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы. **С осторожностью.** При зрительных расстройствах, одновременном приеме препаратов, способных вызывать неблагоприятные офтальмологические реакции. При гематологических заболеваниях (в том числе и в анамнезе). При тяжелых неврологических заболеваниях, психозах (в том числе и в анамнезе). При поздней кожной порфирии, псориазе, одновременном приеме препаратов, способных вызывать кожные реакции. При почечной недостаточности и/или печеночной недостаточности, гепатите, одновременном приеме препаратов, способных неблагоприятно влиять на функцию печени и/или почек (при тяжелых нарушениях функции почек или печени доза должна подбираться под контролем плазменных концентраций гидроксихлорохина). При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При тяжелых желудочно-кишечных заболеваниях. При гиперчувствительности к хинину. **Способ применения и дозы. Все дозы приведены для гидроксихлорохина сульфата и не эквивалентны дозам для основания! Внутрь. Каждую дозу необходимо принимать во время еды или запивать стаканом молока. Лечение РА. Взрослые.** Принимать минимальные эффективные дозы. Они не должны превышать 6,5 мг/кг массы тела/сутки (рассчитывается по «идеальной» массе тела) и могут составлять или 200, или 400 мг в сутки. **Дети.** Доза не должна превышать 6,5 мг/кг массы тела (исходя из «идеальной» массы тела). Поэтому таблетки 200 мг не подходят для детей с массой тела менее 31 кг. **Плаквенил для комбинированной терапии РА** – Плаквенил может использоваться в комбинации с глюкокортикостероидами (ГКС), салицилатами, НПВП, метотрексатом и др. После нескольких недель применения Плаквенила дозы ГКС и салицилатов могут быть уменьшены или прекращен их прием. Дозы ГКС снижаются постепенно каждые 4-5 дней. **Лечение СКВ.** Первоначальная средняя доза у взрослых составляет 400 мг 1 или 2 раза в сутки (несколько недель – несколько месяцев). Для продолжительной поддерживающей терапии от 200 до 400 мг. **Лечение малярии** – см. полную инструкцию по применению. **Побочное действие (см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и оч. часто встречающиеся п. д.)** – тошнота, диарея, анорексия, боли в животе. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Дигоксин, гипогликемические средства, инсулин, антациды, аминогликозиды, циметидин, неостигмин и пиридостигмин. Уменьшение образования антител в ответ на первичную иммунизацию *интрадермальной человеческой диплоидно-клеточной вакциной против бешенства*. **Особые указания.** Токсическое воздействие на сетчатку. Во время терапии обследование обоих глаз должно проводиться не реже 1 раза в 6 месяцев. Более частое обследование при суточной дозе > 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела, почечной недостаточности, суммарной дозе свыше 200 мг, лиц пожилого возраста, сниженной остроты зрения. При возникновении любых зрительных расстройств – препарат немедленно отменить. У больных с заболеваниями печени и почек может потребоваться снижение доз препарата. Периодически следует проводить полный анализ крови и при возникновении гематологических нарушений гидроксихлорохин должен быть отменен. Все больные, длительно получающие препарат, должны периодически обследоваться у невропатолога в отношении функций скелетных мышц и выраженности сухожильных рефлексов. При возникновении слабости в мышцах препарат следует отменить. **Условия хранения.** Список Б. При температуре не выше +25 °С. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

* G Ruiz-Irastorza et al Ann Rheum Dis 2010;69:20–28

26. *Masksymowych W., Russel A.S.* Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety // *Sem. Arthr. Rheum.* 1987, 16, 206–221.
27. *Clark P., Casas E., Tugwell P.* et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1993, 119, 1067–1071.
28. *Fries J. F., Singh G., Lenert L., Furst D. E.* Aspirin, hydroxychloroquine and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* 1990, 33, 1611–1619.
29. *Чучасова Н. В.* Использование плаквенила в лечении ревматоидного артрита // *Русский медицинский журнал.* 2010, 18 (9), 3–6.
30. *Landewe R. B. M., Dijkmans B. A., van der Woude F. J.* et al. Long term cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* 1994, 37, 361.
31. *Rahman P., Gladman D. D., Urowitz M. B.* et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid Drugs // *J Rheumatol.* 1999, 26 (2), 325–330.
32. *Petri M., Lakatta C., Magder L., Goldman D.* Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis // *Am J Med.* 1994, 96 (3), 254–259.
33. *Hodis H. N., Quismorio Jr. F. P., Wickham E., Blankenhorn D. H.* The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol.* 1993, 20 (4), 661–665.
34. *Borba E. F., Bonfa E.* Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy // *J Rheumatol.* 2001, 28 (4), 780–785.
35. *Beynen A. C., van der Molen A. J., Geelen M. J.* Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by chloroquine // *Lipids.* 1981, 16 (6), 472–474.
36. *Shojania K., Koehler B. E., Elliott T.* Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis // *J Rheumatol.* 1999, 26 (1), 195–196.
37. *Quattraro A., Consoli G., Magno M.* et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? // *Ann Intern Med.* 1990, 112 (9), 678–681.
38. *Wasko M. C., Hubert H. B., Lingala V. B.* et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis // *JAMA.* 2007, 298 (2), 187–193.
39. *Lakshminarayanan S., Walsh S., Mohanraj M., Rothfield N.* Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol.* 2001, 28 (1), 102–108.
40. *Mok C. C., Mak A., Ma K. M.* Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2005, 14 (2), 106–112.
41. *Ruiz-Irastorza G., Ugarte A., Egarbide M.* et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus // *Ann Rheum Dis.* 2007, 66 (6), 815–817.
42. *Sotelo J., Briceno E., Lopez-Gonzalez M. A.* Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Intern Med.* 2006, 144 (5), 337–343.
43. *Rahim R., Strobl J. S.* Hydroxychloroquine, chloroquine, and all-trans retinoic acid regulate growth, survival, and histone acetylation in breast cancer cells // *Anticancer Drugs.* 2009.
44. *Fedson D. S.* Confronting an influenza pandemic with inexpensive generic agents: can it be done? // *Lancet Infect Dis.* 2008., 8 (9), 571–576.
45. *Rolain J. M., Colson P., Raoult D.* Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21 st century // *Int J Antimicrob Agents.* 2007, 30 (4), 297–308.
46. *Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M. A.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review // *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, 20–28.
47. *Roubenoff R., Hoyt J., Petri M., Hochberg M. C., Hellmann D. B.* Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility // *Semin Arthritis Rheum.* 1988, 18 (2), 88–110.
48. *Phillips-Howard P. A., Wood D.* The safety of antimalarial drugs in pregnancy // *Drug Saf.* 1996, 14 (3), 131–145.
49. *Matz G. J., Naunton R. F.* Ototoxicity of chloroquine // *Arch Otolaryngol.* 1958, 88 (4), 370–372.
50. *Parke A. L.* Antimalarial drugs, systemic lupus erythematosus and pregnancy // *J Rheumatol.* 1988, 15 (4), 607–610.
51. *Buchanan N. M., Toubi E., Khamashta M. A.* et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases // *Ann Rheum Dis.* 1996, 55 (7), 486–488.
52. *Motta M., Tincani A., Faden D., Zinzini E., Chirico G.* Antimalarial agents in pregnancy // *Lancet.* 2002, 359 (9305), 524–525.
53. *Klinger G., Morad Y., Westall C. A.* et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases // *Lancet.* 2001, 358 (9284), 813–814.
54. *Clowse M. E., Magder L., Witter F., Petri M.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy // *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (11), 3640–3647.
55. *Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P.* et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group // *Arthritis Rheum.* 2003, 48 (11), 3207–3211.
56. *Sperber K., Hom C., Chao C. P., Shapiro D.* Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases // *Pediatr Rheumatol Online.* 2000, 7–9.
57. *Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G.* et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans // *Arthritis Rheum.* 2002, 46 (4), 1120–1124.
58. *Nation R. L., Hackett L. P., Dusci L. J., K. F. Ilett.* Excretion of hydroxychloroquine in human milk // *Br J Clin Pharmacol.* 1984, 17 (3), 368–369.
59. *Bertias G. K., Joannidis J. P., Boletis J.* et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutics (ESCI-SIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 195–205.
60. *Bezerra E., Vilar M., da Trindade Neto P., Sato E.* Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthr. Rheum.* 2005, 52, 3073–3078.
61. *Wang C., Fortin P., Li Y.* et al. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* 1999, 26, 808–815.
62. *Avina-Zubieta J., Galindo-Rodriguez G., Newman S.* et al. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 1998, 57, 582–587.
63. *Maksymowych W., Russel A. S.* Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety // *Sem. Arthr. Rheum.* 1987, 16, 206–221.
64. *Marks J. S.* Chloroquine retinopathy: is there a safe daily dose? // *Ann. Rheum. Dis.* 1982, 41, 52–58.
65. *Koehler B.* Antimalarial workshop // *J. Rheum.* 1997, 24, 1393–1395.
66. *Rynes R. I., Krohel G., Falbo A.* et al. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine treatment // *Arthr. Rheum.* 1979, 22, 833–836.
67. *Araiza-Casillas R., Cardenas F., Morales Y., Cardiel M. H.* Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases // *Lupus.* 2004, 13, 119–124.
68. *Bague J. P., Tremel F., Fabre M.* Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders // *Heart.* 1999, 81, 221–223.
69. *Nord I. E., Shah P. K., Rinaldi R. Z., Weisman M. H.* Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature // *Sem. Arthr. Rheum.* 2004, 33, 336–351.
70. *Costedoat-Chalumeau N., Hulot J., Amoura Z.* et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with Hydroxychloroquine for connective tissue diseases // *Rheum.* 2007, 46, 808–810.
71. *Wozniacka A., Cygankiewicz I., Chudzik M.* et al. The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters // *Lupus.* 2006, 15, 521–525.
72. *Easterbrook M.* An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine // *J. Rheum.* 1999, 26, 1866–1867.
73. *Physician's Desk Reference.* 2005.
74. *Понкова Т. В., Луцицына Т. А.* Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги — EULAR) // *Современная ревматология.* 2001, 1, 4–12.
75. *Petri M.* Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis // *Lupus.* 1996, 5 (suppl. 1), 16–22.

Оптимизация комбинированной терапии при трудноконтролируемой артериальной гипертензии

Л. И. Маркова*, доктор медицинских наук, профессор

А. Э. Радзевич*, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Лазарев*

С. В. Хамандяк*

С. Б. Соломатина**

Е. В. Маркова*

*ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России,

**НУЗ Отделенческая поликлиника на ст. Москва-Курская, Москва

Ключевые слова: амбулаторные больные, трудноконтролируемая артериальная гипертензия, блокатор рецепторов ангиотензина, гемодинамика, метаболические нарушения, комбинированная антигипертензивная терапия, протективные свойства.

Первостепенной задачей современной антигипертензивной терапии является сокращение числа больных с недостижимым целевым артериальным давлением (АД), что позволит предотвратить или приостановить развитие сердечно-сосудистых осложнений и значительно улучшить прогноз больных артериальной гипертензией (АГ) [1]. Рациональный подбор комбинации антигипертензивных препаратов (АП) позволяет отчасти решить данную задачу. Однако целевых уровней АД в нашей стране достигают не более 20% больных, что во многом связано с нерациональным выбором лекарственных средств, ошибками в выборе дозирования, недостаточным использованием их приоритетных комбинаций [2]. По данным литературы 15–20% больным АГ требуется назначение трех и более АП, так как прием двух АП не позволяет достичь целевых значений АД [3]. Данный вариант АГ характеризуют как трудноконтролируемую или неконтролируемую [4]. Рациональные комбинации из трех АП были включены в «Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)», 2010 [1]. Наиболее предпочтительным является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с тиазидным диуретиком (ТД) и с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) [5]. Среди представителей БРА заслуживает внимания кандесартан. Рядом исследований доказано, что препарат в достаточной степени обладает органопротективными свойствами (CATCH, 2002; ALPINE, 2003; SCOPE, 2004) [6]. Сравнительно новым представителем АК дигидропи-

ридинового ряда 3-го поколения является лерканидипин. Он отличается хорошими вазоселективными свойствами, не оказывает отрицательного инотропного действия, не вызывает рефлекторной тахикардии [7]. Препарат обладает достаточной безопасностью и низким числом побочных явлений и доказал эффективность как при лечении умеренной, так и выраженной АГ [8]. В большинстве рекомендаций тиазидные диуретики рассматриваются в качестве обязательного компонента лечения АГ. БРА и АК в сочетании с диуретиком потенцируют антигипертензивное действие друг друга и снижают риск таких побочных эффектов, как метаболические нарушения у больных АГ высокого риска [6, 9].

Таким образом, сегодня очевидно, что для значительного улучшения ситуации с трудноконтролируемой АГ необходима оптимизация лекарственной терапии, применение комбинации препаратов с доказанными протективными свойствами.

Цель исследования: оценить влияние трехкомпонентной антигипертензивной терапии кандесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом и лерканидипином на суточный профиль АД, структурно-функциональные состояния миокарда и метаболические показатели у больных с трудноконтролируемой АГ.

Материал и методы

В исследование исходно были включены 30 амбулаторных больных с АГ 2–3 степени (по классификации ВНОК, 2010). Средний возраст больных $51,85 \pm 5,09$ года (66,7% женщин), продолжительность АГ $8,34 \pm 3,21$ года. У больных были отмечены метаболические нарушения: ожирение — у 20 (66,7%), дислипидемия — у 18 (60%), гиперурикемия — у 8 (26,7%), нарушенная толерантность к глюкозе — у 6 (20%), компенсированный СД — у 4 (13,3%). Кроме того, 12 женщин (60%) находились в состоянии постмено-

Параметры показателей суточного профиля АД на фоне комбинированной терапии (M ± m)

Показатели	Исходно	Через 1 месяц (кандесартан + гидрохлортиазид)	Через 3 месяца (кандесартан + гидрохлортиазид + лерканидипин)	Через 1 месяц (Δ ₁ , %)	Через 3 месяца (Δ ₂ , %)
	n = 30	n = 28	n = 24		
САД _{ср.сут} , мм рт. ст.	154,65 ± 6,75	145,62 ± 3,71	138,14 ± 5,78	-5,83	-10,68*
ДАД _{ср.сут} , мм рт. ст.	98,54 ± 7,62	94,32 ± 4,23	90,27 ± 6,55	-4,34	-8,42*
САД _{ср.д} , мм рт. ст.	165,32 ± 5,22	153,82 ± 6,37	146,37 ± 6,07	-6,91	-11,46*
ДАД _{ср.д} , мм рт. ст.	107,43 ± 6,29	98,43 ± 4,52	95,86 ± 5,45	-8,44	-10,77*
САД _{ср.н} , мм рт.ст.	139,34 ± 8,52	137,34 ± 6,22	125,52 ± 5,11	-1,41	-9,92*
ДАД _{ср.н} , мм рт. ст.	86,45 ± 6,43	83,25 ± 5,68	80,48 ± 6,98	-3,72	-6,91*
ВГИ САД _д , %	91,34 ± 4,56	78,26 ± 6,67	68,34 ± 5,32	- 14,32*	-25,18**
ВГИ САД _н , %	82,56 ± 6,37	75,65 ± 4,72	70,65 ± 5,89	-8,36	-14,43**
ВГИ ДАД _д , %	87,45 ± 7,50	69,56 ± 5,51	62,43 ± 6,43	- 20,45*	-28,61**
ВГИ ДАД _н , %	72,59 ± 5,89	62,15 ± 5,23	54,23 ± 5,43	- 14,62*	-25,29**
Вар.САД _д , мм рт. ст.	17,76 ± 4,64	16,15 ± 2,37	13,21 ± 3,87	-9,07	-25,62**
Вар.САД _н , мм рт. ст.	16,56 ± 3,85	13,97 ± 2,52	11,87 ± 4,22	- 15,64*	-28,32**
Вар.ДАД _д , мм рт. ст.	16,89 ± 3,67	15,34 ± 1,87	12,57 ± 3,87	-9,18	-25,58**
Вар.ДАД _н , мм рт. ст.	15,56 ± 2,65	13,98 ± 2,34	11,78 ± 3,34	- 10,15*	-24,29**
ЧСС	75,14 ± 9,07	76,45 ± 6,35	79,21 ± 7,56	1,8	5,42

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ относительно исходного уровня.

паузы, у 8 (26,7%) больных — длительный стаж курения, у 2 (0,07%) — стенокардия напряжения II функционального класса.

До включения в исследование больные получали комбинированную терапию ИАПФ (эналаприл, фозиноприл) или БРА (лозартан) в сочетании с тиазидным диуретиком, целевых значений АД не достигали.

Исходные клинические показатели артериального давления (АД) у обследуемых больных составили для систолического АД (САД) $174,21 \pm 9,56$ мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) $106,53 \pm 6,31$ мм рт. ст., ЧСС $78 \pm 8,2$ уд./мин.

Критериями включения больных в исследование были метаболические нарушения, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), уровень САД более 160,0 мм рт. ст. и ДАД — более 90 мм рт. ст. на фоне длительного приема двух АП в максимальных дозах.

В исследование не включали пациентов с симптоматической или злокачественной АГ, с сопутствующими заболеваниями печени, почек, тяжелой эндокринной патологией, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими дополнительной медикаментозной терапии.

Исследование было открытым, рандомизированным. За 5 дней до исследования отменялись все принимаемые препараты. В случае существенного подъема АД назначались короткодействующие АП.

На старте лечения всем больным был назначен кандесартан 8 мг в сочетании с гидрохлортиазидом 12,5 мг однократно утром. При отсутствии снижения САД на 10% и ДАД на 5% от исходного уровня через 2 недели лечения дозу кандесартана увеличивали до 16 мг в сутки. Через 1 месяц при отсутствии

целевых величин АД добавляли лерканидипин в начальной дозе 10 мг однократно утром, максимальная доза — 20 мг в сутки. Наблюдение продолжалось еще 2 месяца. В ходе исследования оценивали общее самочувствие, наличие побочных явлений. Критериями эффективности проводимой трехкомпонентной антигипертензивной терапии считали достижение целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.).

Исходно, через 1 и 3 месяца проводили обследование, включающее суточное мониторирование АД (СМАД), ЭхоКГ, лабораторные исследования.

Измерение клинического АД осуществлялось ручным сфигмоманометром по методу Н. С. Короткова в положении сидя трехкратно после 10-минутного отдыха с определением среднего значения.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью прибора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). При исследовании анализировали: среднесуточные САД и ДАД в мм рт. ст. (САД_{ср.сут}, ДАД_{ср.сут}), среднесуточные и средненочные САД и ДАД в мм рт. ст. (САД_{ср.д}, ДАД_{ср.д} и САД_{ср.н}, ДАД_{ср.н}), временной гипертонический индекс (ВГИ) для САД и ДАД среднесуточной и средненочной (ВГИ САД_д%, ВГИ САД_н%, ВГИ ДАД_д%, ВГИ ДАД_н%), вариабельность дневного и ночного САД, ДАД (Вар.САД_д, Вар.САД_н, Вар.ДАД_д, Вар.ДАД_н) [10].

Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали методом трансторакальной ЭхоКГ с помощью многофункционального ультразвукового дуплексного сканера Logiq P6 (General Electric Healthcare) по стандартной методике. Рассчитывали следующие показатели: конечный систолический и диастолический размеры и объемы

Динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка на фоне комбинированной терапии

Показатели	Исходно	Через 1 месяц (кандесартан + гидрохлортиазид)	Через 3 месяца (кандесартан + гидрохлортиазид + лерканидипин)	Через 1 месяц (Δ_1 , %)	Через 3 месяца (Δ_2 , %)
	n = 30, M \pm SD	n = 28, M \pm SD	n = 24, M \pm SD		
КДО ЛЖ, мл	135,33 \pm 5,45	134,78 \pm 3,79	133,56 \pm 4,69	-0,41	-1,31
КСО ЛЖ, мл	48,11 \pm 6,56	46,93 \pm 4,92	45,89 \pm 5,02	-2,45	-4,61
КДР ЛЖ, см	5,45 \pm 0,45	5,39 \pm 0,38	5,26 \pm 0,32	-1,11	-3,48
КСР ЛЖ, см	3,52 \pm 0,67	3,48 \pm 0,49	3,44 \pm 0,43	-1,13	-2,27
ЛП, см	4,23 \pm 0,52	4,18 \pm 0,38	4,12 \pm 0,41	-1,18	-2,6
ФВ, %	57,66 \pm 2,33	59,31 \pm 3,23	60,42 \pm 3,05	2,87	4,79
ТМЖП, см	1,27 \pm 0,16	1,26 \pm 0,19	1,23 \pm 0,17	-0,07	-3,15
ТЗСЛЖ, см	1,35 \pm 0,19	1,35 \pm 0,13	1,33 \pm 0,11	0,01	-1,48
ИММЛЖ, г/м ²	167,68 \pm 16,67	161,32 \pm 14,23	160,52 \pm 12,3	3,84	-4,27
Ve, м/с	0,51 \pm 0,05	0,58 \pm 0,03	0,65 \pm 0,04	13,7*	27,45**
Va, м/с	0,77 \pm 0,06	0,72 \pm 0,05	0,68 \pm 0,04	6,5	-11,69*
Ve/Va,	0,69 \pm 0,04	0,79 \pm 0,04	0,93 \pm 0,05	14,49*	34,78**
IVRT, мс	140,17 \pm 1,48	132,17 \pm 2,56	127,67 \pm 2,12	5,71	-8,92*
DT, мс	212,17 \pm 1,33	199,65 \pm 3,19	186,87 \pm 2,09	5,9	-11,92*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ относительно исходного уровня.

левого желудочка (ЛЖ: КСР, КДР, КСО, КДО), размер левого предсердия (ЛП), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в конце диастолы (ТМЖП, ТЗСЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) — по формуле R. Devereux. За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимали значения 110 г/м² для женщин и 125 г/м² — для мужчин. При исследовании диастолической функции (ДФЛЖ) определяли: Ve, м/с — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, Va, м/с — максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия, Ve/Va — отношение максимальных скоростей потоков ЛЖ, IVRT, мс — время изоволюметрического расслабления ЛЖ, DT, мс — время замедления раннего диастолического наполнения.

Лабораторные исследования включали определение в крови общего холестерина (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), индекса атерогенности, уровня глюкозы и мочевой кислоты.

Результаты обрабатывали с помощью стандартного пакета программ STATISTICA 6.0, рассчитывали средние величины, стандартные отклонения, применяли критерий значимости. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 24 пациента (17 женщин, 7 мужчин). Отмечена хорошая переносимость препаратов у подавляющего числа пациентов. Через 2 недели от начала терапии увеличение дозы кандесартана до 16 мг в сутки потребовалось всем больным. Двое из них выбыли из исследования, так как к концу месяца был достигнут целевой уровень

АД. Остальным 28 пациентам к терапии был добавлен лерканидипин в суточной дозе 10 мг однократно. Увеличение дозы лерканидипина до 20 мг в сутки потребовалось 15 больным.

Через 2 месяца из исследования были исключены еще 4 человека: у 2 пациентов сохранялся отек голеней, диспепсические явления; 2 — не соблюдали протокол исследования. Данные этих пациентов не учитывались в статистическом анализе.

На фоне терапии кандесартаном и гидрохлортиазидом через месяц отмечено снижение клинических САД и ДАД на 10% и 5% соответственно от исходного уровня, целевых значений АД больные не достигли. Исходно при анализе результатов СМАД выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку на АД за сутки, день и ночь (табл. 1). Отмечался высокий уровень вариабельности АД, показателей «нагрузки давлением», что является фактором риска развития ассоциированных клинических состояний. Отмечена тенденция к снижению среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД и ДАД, а также статистически значимое уменьшение времени нагрузки давлением в течение дневного периода для САД и на протяжении суток для ДАД (табл. 1). Вариабельность САД и ДАД достигла достоверных значений преимущественно в ночной период ($p < 0,05$).

Аналогичные результаты демонстрирует исследование, в котором на фоне терапии кандесартаном в сочетании гидрохлортиазидом у больных АГ отмечена положительная динамика показателей суточного профиля АД преимущественно в ночное время [11]. ЧСС за этот период существенно не изменилась.

К концу третьего месяца на фоне трехкомпонентной терапии целевых значений клинического АД достигли 86% больных. Среднесуточные показатели САД и ДАД (табл. 1) достигли нормативных значений ($p < 0,05$), что подтверждает необхо-

Динамика показателей метаболического обмена на фоне комбинированной терапии (M ± m)

Показатели	Исходно	Через 1 месяц (кандесартан + гидрохлортиазид)	Через 3 месяца (кандесартан + гидрохлортиазид + лерканидипин)	Через 1 месяц (Δ ₁ , %)	Через 3 месяца (Δ ₂ , %)
	n = 30	n = 28	n = 24		
ХС общий, ммоль/л	6,23 ± 1,73	6,09 ± 1,56	6,06 ± 1,45	-2,25	-2,73
ТГ, ммоль/л	1,88 ± 0,32	1,75 ± 0,54	1,70 ± 0,34	-6,9	-9,58*
ЛПНП, ммоль/л	3,67 ± 0,71	3,48 ± 0,81	3,45 ± 0,63	-5,17	-5,99
ЛПВП, ммоль/л	1,05 ± 0,22	1,09 ± 0,31	1,12 ± 0,18	3,8	6,67
Индекс атерогенности	2,61 ± 0,63	2,54 ± 0,58	2,5 ± 0,5	-2,68	-4,25
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,32 ± 0,53	5,28 ± 0,61	5,2 ± 0,43	-0,75	-2,26
Мочевая кислота, мкмоль/л	341 ± 46	316 ± 46	303 ± 43	7,33	-11,14*

* $p < 0,05$ относительно исходного уровня.

димось применения у данной категории больных трехкомпонентной схемы лечения [9, 11]. Снижение САД в дневное и ночное время суток было более выраженным ($p < 0,05$), по сравнению с ДАД в этот же период ($p < 0,05$), что связано с включением в терапию кандесартана, гидрохлортиазида и лерканидипина. Высокодостоверная динамика отмечена в показателях вариабельности САД и ДАД. На протяжении суток, в дневные и ночные часы данный показатель практически достиг нормативных значений, что согласуется с рекомендациями ряда экспертов [10]. ЧСС на фоне терапии несущественно увеличилась.

Таким образом, терапия кандесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом и лерканидипином корригирует исходно нарушенные показатели суточного профиля АД у больных с трудноконтролируемой АГ.

У включенных в исследование больных исходно отмечалось увеличение объемных показателей и размеров ЛЖ. Размер левого предсердия составил $4,23 \pm 0,52$ см, что обусловило включение в исследование пациентов с ассоциированными клиническими проявлениями (ишемическая болезнь сердца). У всех больных была выявлена ГЛЖ, которая характеризовалась увеличением стенок ЛЖ и, соответственно, ММЛЖ с его диастолической дисфункцией (табл. 2).

Через 1 месяц лечения наметилась тенденция к улучшению структурно-функциональных показателей левого желудочка (табл. 2). Выявленное достоверное увеличение показателя диастолической функции ЛЖ — Ve/Va на 14,49% ($p < 0,05$) обусловлено перестройкой структуры диастолического наполнения ЛЖ — увеличением скорости раннего диастолического наполнения на 13,7% ($p < 0,05$).

Через 3 месяца на фоне трехкомпонентной терапии констатирована более выраженная тенденция к снижению показателей, отражающих размеры и объемы ЛЖ, что связано с уменьшением прессорной нагрузки АД на ЛЖ. ИММЛЖ снизился на 4,27% ($p > 0,05$) за счет уменьшения ТМЖП, ТЗСЛЖ и КДР. Полученные результаты согласуются с данными крупного метаанализа, где показано, что сартаны и антагонисты кальция обладают достаточным кардиопротективным эффектом, обусловленным их способностью вызывать регресс ГЛЖ и улучшать диастолическую функцию ЛЖ [12, 13].

К концу исследования выявлено еще более выраженное улучшение диастолической функции ЛЖ, что проявилось достоверным увеличением таких показателей, как Ve , на 27,45% ($p < 0,001$), снижением IVRT на 8,92% ($p < 0,05$) и DT на 11,92% ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что сочетанное применение кандесартана с гидрохлортиазидом и лерканидипином усиливает кардиопротективный эффект каждого из препаратов, что проявляется улучшением диастолической функции и тенденцией к снижению ИММЛЖ в более короткие сроки. Оптимизация комбинированной терапии позволяет перевести больных из группы трудноконтролируемой АГ в разряд контролируемой АГ.

В исходном состоянии у включенных в исследование больных отмечались метаболические нарушения (табл. 3). Через 1 месяц терапии кандесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом отмечена тенденция к улучшению показателей липидного профиля, глюкозы крови и уровня мочевой кислоты. К концу исследования достоверно снизился уровень триглицеридов и мочевой кислоты. В работе Nishida Y. (2011) кандесартан продемонстрировал улучшение липидного спектра с более значимым снижением уровня триглицеридов у больных АГ [14]. В 2012 г. итальянские авторы констатировали положительные метаболические эффекты сочетанной терапии лерканидипином с БРА [15].

Таким образом, проводимая терапия кандесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом и лерканидипином у больных с трудноконтролируемой АГ корригирует исходно нарушенные в крови показатели скорости липидного спектра, глюкозы и мочевой кислоты.

Выводы

1. Терапия кандесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом и лерканидипином нормализует нарушенный суточный профиль артериального давления у больных с трудноконтролируемой артериальной гипертензией и позволяет достигнуть целевых значений артериального давления у 86% больных.
2. Трехкомпонентная терапия кандесартаном, гидрохлортиазидом, лерканидипином у больных с трудноконтролируемой артериальной гипертензией оказывает кардиопротективное действие в течение трехмесячной терапии.

3. При лечении больных с трудноконтролируемой артериальной гипертензией кандесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом и лерканидипином отмечено положительное влияние на исходно нарушенные метаболические показатели крови. ■

Литература

1. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–27.
2. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С. 45–50.
3. Pessina A., Rossi G. Uncontrolled hypertension: highlights and perspectives from the European Society of Hypertension Satellite Symposium // Exp. review of Cardiovasc. Therapy. 2011. Vol. 9, № 12. P. 1515–1518.
4. Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А., Видорчик А. В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА «РЕзистентная Гипертония АрТериАльная — ПРИчины И Механизмы рАЗвития») // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 34–42.
5. Остроумова О. Д., Максимов М. Л. Комбинированная антигипертензивная терапия: первая тройная фиксированная комбинация // Consilium medicum. 2011. № 10. С. 6–10.
6. Николаев Н. А. Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершенных научных исследований // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 2. С. 89–97.
7. Borghi C. Lercanidipine in Hypertension // Vasc. Health Risk Manag. 2005. Vol. 1 (3). P. 173–182.
8. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study // Blood Press. 2002. Vol. 11 (2). P. 95–100.
9. Calhoun D. A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. 2008. Vol. 51 (6). P. 1403–1419.
10. Рогоза А. Н., Агальцов М. В., Сергеева М. В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. С. 64.
11. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Троицкая Е. А. Место трехкомпонентной терапии в лечении артериальной гипертонии: эффективность комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 4: 271.
12. Klingbeil A., Schneider M., Martus P. et al. A meta4 analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Am J Med. 2003. Vol. 115, № 1. P. 41–46.
13. Агеев Ф. Т., Сербул В. М., Овчинников А. Г. Влияние ингибитора АПФ эналаприла и антагониста рецепторов к А-II кандесартана, а также их комбинации на индекс массы миокарда ЛЖ у пациентов с гипертонической гипертрофией ЛЖ // Сердечная недостаточность. 2007. Т. 8. С. 60–8.
14. Nishida Y., Takahashi Y., Nakayama T. Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study // Cardiovasc Diabetol. 2011. Aug 10. 10: 74.
15. Чичеро А. Ф., Герокарни Б., Ростиччи М. и др. Антигипертензивные и метаболические эффекты комбинации лерканидипина с различными антигипертензивными препаратами в условиях повседневной клинической практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. № 1. С. 36–40.



АЭРТАЛ®

ацеклофенак

Новое поколение

золотого стандарта

НПВП



П N013504/01



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Аэртал® обладает прекрасной ЖКТ-переносимостью из-за незначительного угнетения синтеза простагландинов в слизистой желудка.¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Уникальный многофакторный механизм действия на целый ряд медиаторов воспаления.²
Оказывает хондропротективное действие.³



КОМФОРТНАЯ ТЕРАПИЯ

Позитивная оценка препарата Аэртал® пациентами — более 90%.
Общее количество пациентов, прошедших лечение, составило 96,6 миллионов за 15 лет.⁴

1. Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94(1): 13-18. 2. Насонова В.А. Ацеклофенак - эффективность и безопасность. РМЖ, том 11, №5, 2003 г. 3. Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. 2000. 4. Lemme et al. Patient and Physician satisfaction with ACF Results of the European observational cohort study. Current Med. Res. And Op. Vol 18(3); 2002:146-153



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: center@g-richter.ru www.g-richter.ru
реклама



Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности

О. М. Лесняк, доктор медицинских наук, профессор
А. Г. Закроева, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ключевые слова: остеопороз, хроническое системное заболевание, костная ткань, постменопауза, остеопоротический перелом, костная резорбция, кальций сыворотки крови, клиренс креатинина, дефицит витамина D, комплаентность, депрессивные расстройства, поведенческое консультирование.

Остеопороз — распространенное хроническое системное заболевание скелета, для которого характерны снижение костной массы и нарушения микроархитектоники костной ткани. Эти изменения приводят к хрупкости кости, а следовательно, к склонности к переломам. Для остеопороза наиболее характерны компрессионные переломы позвонков и следующие переломы периферического скелета: дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра (шейки либо чрезвертельной области), а также шейки плеча.

В докладе ВОЗ (2007) приводятся данные, свидетельствующие о высокой распространенности этого заболевания в различных популяциях. Так, остеопороз является причиной 8,9 млн переломов, происходящих в мире ежегодно. Риск в течение жизни сломать предплечье, бедро или позвоночник составляет 30–40%, что соответствует риску ишемической болезни сердца. Важно также, что остеопороз занимает одно из ведущих мест среди заболеваний, приводящих к обездвиженности, инвалидности и смерти [1]. Подавляющее большинство случаев остеопороза касается женщин, находящихся в периоде постменопаузы (постменопаузальный остеопороз).

Согласно подсчетам, в Российской Федерации 14 млн человек (10% насе-

ления страны) страдают остеопорозом, еще 20 млн имеют остеопению. Таким образом, в России в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24% (34 млн) жителей. При этом каждую минуту в стране у людей старше 50 лет происходит 7 переломов позвонков, каждые 5 минут — перелом шейки бедра [2].

Диагностика постменопаузального остеопороза и последующее назначение лечения базируются на клинических проявлениях и оценке риска перелома. Постменопаузальный остеопороз можно диагностировать клинически, на основании перенесенного пациенткой малотравматичного перелома. Сам факт наличия такого перелома в анамнезе является свидетельством того, что риск последующих перело-

Контактная информация об авторах для переписки: lesnyak@sky.ru

мов очень высок. Кроме этого, оценить риск перелома можно при денситометрическом исследовании костной ткани (рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия), а также при подсчете 10-летнего абсолютного риска переломов (FRAX) на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs>. Калькулятор FRAX определяет вероятность остеопоротических переломов костей на основе наличия у больного клинических факторов риска остеопороза и переломов, причем подсчет возможен даже без проведения денситометрического исследования.

Главной причиной потери костной ткани у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов. Уже в первые 5 лет постменопаузы ежегодная убыль костной массы в позвоночнике составляет около 3%. Постменопаузальный остеопороз развивается из-за существенного увеличения скорости ремоделирования костной ткани, обусловленного тем, что дефицит эстрогенов приводит к повышению числа и активности остеокластов. Связанная с этим повышенная резорбция, не компенсируемая адекватным костеобразованием, приводит к необратимой потере кости. Высокая активность остеокластов вызывает перфорацию трабекул в месте резорбции, что ведет к нарушениям микроархитектоники кости и снижению ее плотности. Таким образом, фармакологическая коррекция данных патогенетических механизмов должна быть направлена на подавление чрезмерной костной резорбции остеокластами и стимулирование костеобразования остеобластами.

Лечение постменопаузального остеопороза

Основной целью лечения остеопороза является предупреждение переломов. Исходя из сущности самого заболевания, эта цель достигается увеличением минеральной плотности кости и улучшением ее качества. Кроме того, пациентку с болевым синдромом необходимо адекватно обезболить, особенно это касается больных с поражением позвоночника. Одной из важнейших задач лечения является также предупреждение падений.

Эффективность лекарственного средства в лечении остеопороза должна быть доказана в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, в которых первичной конеч-

ной точкой является снижение числа переломов характерных для остеопороза локализаций. Также должно быть продемонстрировано снижение маркеров костной резорбции и повышение костной минеральной плотности на фоне продолжительного лечения (3–5 лет). Согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу [3], препаратами первой линии лечения остеопороза являются азотсодержащие бисфосфонаты и стронция ранелат. В последнее время к ним присоединился новый препарат деносу-маб.

Бисфосфонаты являются стабильными аналогами естественно образующихся пирофосфатов. Они встраиваются в костный матрикс, надолго там сохраняются и подавляют активную резорбцию за счет снижения активности остеокластов. В настоящее время бисфосфонаты являются признанным методом профилактики и лечения остеопороза у мужчин и у женщин. Исследования, успешно проведенные на десятках тысяч пациентов, показали, что бисфосфонаты безопасны, хорошо переносятся, имеют мало побочных эффектов, подавляют костную резорбцию, способствуют повышению минеральной плотности кости (МПК) и снижают риск переломов.

В настоящее время в клинической практике используется несколько бисфосфонатов (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота) с различными путями и режимами введения. Наиболее известным и хорошо изученным бисфосфонатом является алендронат. Его клиническая эффективность доказана в качественных исследованиях у больных остеопорозом, в частности, при наличии переломов позвонков (уровень рекомендаций А). Кроме того, он эффективен при профилактике остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией (уровень рекомендаций А). В среднем алендронат снижает риск переломов различной локализации на 50%, а риск множественных переломов позвонков на 90%. Препарат назначается в дозе 70 мг (1 табл.) раз в неделю. При постменопаузальном остеопорозе также применяется ризедронат в дозе 35 мг в неделю.

Бисфосфонаты имеют низкую биодоступность, а также обладают рядом побочных действий, в частности, могут вызывать воспалительные поражения и эрозии нижнего отдела пищевода. Для профилактики этого побочного

эффекта и повышения биодоступности таблетку бисфосфоната необходимо принимать утром натощак, запив 1–1,5 стаканом воды, после чего в течение 40–60 минут не принимать горизонтальное положение и не есть. Столь сложный режим приема, к сожалению, приводит к низкой приверженности пациентов к соблюдению рекомендаций. Известно, что через год продолжают лечение только 30% тех больных, кто принимает бисфосфонаты ежедневно, и около 45% тех, кто принимает их раз в неделю.

В последнее время появились новые бисфосфонаты, показавшие высокую эффективность и хорошую переносимость при более редком приеме, что повышает комплаентность и приверженность пациентов лечению. Это ибандронат, который принимается внутрь в виде таблетки 150 мг раз в месяц или внутривенно в дозе 3 мг раз в 3 мес, показан при постменопаузальном остеопорозе; и золедроновая кислота, которая назначается один раз в год (5 мг).

Стронция ранелат — первый антиостеопоротический препарат, который обладает двойным механизмом действия: он одновременно стимулирует образование костной ткани и подавляет костную резорбцию. Стронция ранелат восстанавливает баланс костного обмена в пользу образования новой и прочной костной ткани, что обеспечивает раннюю и продолжительную эффективность в профилактике переломов позвоночника и периферического скелета при постменопаузальном остеопорозе. Препарат принимается в порошке (саше 2 г) один раз в сутки, желательно на ночь, предварительно его растворяют в стакане воды. Лечение стронция ранелатом, как и другими средствами от остеопороза, необходимо сочетать с приемом кальция и витамина D, но принимать не ранее чем через 2 часа после кальция.

Деносу-маб представляет собой новый самостоятельный класс лекарственных препаратов. Это биологический препарат, представляющий собой моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора фактора каппа-В (RANKL). Сам рецептор (RANK) является важнейшим звеном в активации остеокластов, однако без присутствия лиганда (RANKL) его активация не происходит. Показано, что избыточная продукция остеобластами RANKL лежит в основе развития постменопаузального остеопороза. Она приводит

к образованию большого количества и чрезмерной активности остеокластов, что проявляется в усилении костной резорбции. Блокада RANKL соответствующим моноклональным антителом, каковым является деносумаб, приводит к быстрому снижению в сыворотке крови концентрации маркеров костной резорбции и увеличению минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета. Эти процессы сопровождаются снижением риска переломов, включая переломы позвоночника, проксимального бедра и других внепозвоночных переломов. Деносумаб вводится подкожно через уже заполненный препаратом шприц-тюбик раз в 6 месяцев.

Перед назначением антиостеопоротических препаратов необходимо исследовать кальций сыворотки крови и клиренс креатинина. Низкая концентрация кальция сыворотки чаще всего бывает вызвана дефицитом витамина D и при его назначении полностью корректируется при условии адекватного поступления кальция с пищей и/или лекарственными препаратами. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин бисфосфонаты и стронция ранелат не назначаются. Вместе с тем деносумаб может назначаться при хронической почечной недостаточности, при этом коррекции его дозы не требуется.

Лечение остеопороза любым из указанных препаратов должно быть длительным — не менее 3–5 лет. Обязательной составной частью любой схемы лечения остеопороза является адекватный прием кальция и витамина D, хотя самостоятельного значения в лечении заболевания они не имеют за исключением предупреждения перелома шейки бедра у пожилых больных с дефицитом витамина D.

Суточная потребность кальция зависит от возраста пациента и колеблется от 800 до 1500 мг ионизированного кальция [3]. Основным источником кальция являются молочные продукты. Кроме того, кальций содержится в зеленых листовых овощах, злаках и мягких костях рыб, однако в существенно меньших количествах, чем в молочных продуктах. Для покрытия суточной потребности в кальции достаточно принять в пищу 6 стаканов нежирного молока или кисломолочных продуктов, либо 200 г твердого сыра, либо 1,5 кг нежирного творога. В случае низкого поступления кальция с пищей, что чаще всего бывает

при непереносимости молочных продуктов либо нежелании включать их в рацион питания, с целью профилактики остеопороза (или при уже развившемся заболеванием) необходимо добавлять к еде кальций в виде лекарственных препаратов. Более 70% жителей России потребляют менее половины требуемого по возрасту кальция с продуктами питания, что нуждается в коррекции [8].

Витамин D — это группа стероидных гормонов, которые образуются в организме на основе поступающих с пищей витаминов D₂ и D₃ и синтезирующегося в коже под действием ультрафиолетовых лучей (UVB) витамина D₃. Витамин D — важный регулятор костного обмена. Он усиливает абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте, снижает экскрецию кальция в почках, улучшает качество кости и усиливает ее репарацию. Очень важным эффектом витамина D является увеличение мышечной силы и координации движений. Было показано, что совместное назначение витамина D₃ с кальцием приводит к достоверному снижению риска падений, а у пожилых женщин — к снижению частоты перелома шейки бедра. В последнее время появились данные о том, что дефицит витамина D может ассоциироваться с развитием других заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, рассеянный склероз, опухоли различных локализаций и др.

Люди, живущие севернее 40-й широты, в течение 3–4 зимних месяцев (а в некоторых местностях и до 6 мес) не подвергаются воздействию солнечных лучей, а значит, в течение этого времени витамин D у них в коже не синтезируется. Считается, что для жителей северных широт солнечного света недостаточно без приема витамина D с пищей. Однако витамин D содержит лишь ограниченное число пищевых продуктов. Это — жирная рыба (сельдь, скумбрия, лосось), рыбий жир, печень и жир водных млекопитающих.

Известно, что у пожилых людей снижается способность кожи продуцировать D₃. Есть данные, что его абсорбция в кишечнике с возрастом также снижается. Кроме того, много людей старших возрастных групп не выходят из дома из-за хронических заболеваний, вызывающих одышку или боли в суставах, что ограничивает у них инсоляцию. Все это делает чрезвычайно важным дополнительное введение

витамина D. Нелишне напомнить, что прием витамина D должен обязательно сопровождать патогенетическое лечение остеопороза антирезорбтивными агентами или стронция ранелатом. Дополнительным преимуществом является снижение риска падений на фоне приема препаратов витамина D, что играет позитивную роль при профилактике переломов. Суточная доза витамина D должна составлять не менее 800 МЕ. Витамин D желательно добавлять к препаратам кальция, поскольку он увеличивает всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте на 50–80%. Следует отметить, что адекватное поступление кальция и витамина D важно в любом периоде жизни женщины и не должно ограничиваться постменопаузой. При недостатке в рационе молочных продуктов, а также в конце зимы — начале лета полезно дополнительно принимать препараты кальция и витамина D.

Помимо указанных выше средств первой линии лечения остеопороза в отдельных случаях может использоваться кальцитонин лосося — синтетический аналог гормона щитовидной железы кальцитонина, участвующего в регуляции кальциевого гомеостаза. Особенностью препарата Миакальцик, содержащего кальцитонин лосося, является то, что он снижает риск переломов при отсутствии выраженной динамики МПК, что объясняется его позитивным влиянием на качество костной ткани (ее микроархитектонику). Риск новых переломов позвонков при лечении Миакальциком снижается на 36%. При этом препарат обладает еще одним свойством, которое широко используется в клинической практике: Миакальцик оказывает выраженный анальгезирующий эффект при болях, вызванных переломами.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) женскими половыми гормонами высокоэффективна у женщин в постменопаузе с низкой минеральной плотностью (остеопенией) в профилактике остеопороза и переломов позвонков и других переломов, включая шейки бедра (уровень рекомендаций А). Вместе с тем известно, что риск от ее применения может превышать преимущества. Так, показано, что длительный прием (больше 5 лет) ассоциируется с риском развития рака молочной железы, ишемической болезни сердца и инсульта (уровень рекомендаций А). Кроме того, одним из серьезных побочных эффектов заместитель-

РЕВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО
ОСТЕОПОРОЗА

НОВАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ

НЕ ПОЗВОЛЯЕТ ОСТЕОКЛАСТАМ
ДОСТИГАТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ

Первый и единственный ингибитор лиганда RANK, действующий во всех отделах скелета, защищая от переломов женщин с постменопаузальным остеопорозом

Реклама

 **ПРОЛИА**
деносумаб

МОЩНАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ

Краткая информация о препарате Пролия (деносумаб)

Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850
от 14 октября 2011 года

Фармакологические свойства

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза. Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания: С осторожностью при назначении в период беременности. Не следует назначать в период грудного вскармливания. При наличии абсолютных показаний для применения Пролии грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и доза

Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

Доза

Рекомендуемая доза препарата Пролия – одна подкожная инъекция 60 мг каждые 6 месяцев.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамина D.

Побочное действие

Частота возникновения определена как: очень часто – < 1 из 10; часто – > 1 из 100 и < 1 из 10; нечасто – > 1 из 1000 и < 1 из 100; редко – > 1 из 10 000 и < 1 из 1000; очень редко – < 1 из 10 000. *Часто:* боль в конечностях, катаракта (у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы); *нечасто:* воспаление подкожной клетчатки; экзема (включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит); *редко:* остеонекроз челюсти; *очень редко:* гипокальциемия.

Особые указания: Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата

Пролия. Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии. У пациентов, получающих препарат Пролия, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать о том, что необходимо незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов воспаления подкожной клетчатки.

Колпачок иглы предварительно заполненного шприца состоит из натуральной обезвоженной резины (производное латекса), что может явиться причиной аллергической реакции.

За дополнительной информацией по препарату Пролия обращайтесь:

ООО «Амджен»,
123317, Москва, Пресненская набережная,
д. 8, блок 1, 7-й этаж
Тел.: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ЕГО ПРИМЕНЕНИЮ

 **AMGEN**

ООО «Амджен»:
123317, Москва,
Пресненская набережная, д. 8/1, эт. 7
Тел.: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

 **gsk**
GlaxoSmithKline

ЗАО «ГласскоСмитКляйн Трейдинг»:
121614, Москва, Крылатская ул., д. 17/3, эт. 5
Тел.: +7 (495) 777 89 00
Факс: +7 (495) 777 89 01
www.glaxosmithkline.ru

RUS-PR-AMG-002-2011

ной гормональной терапии является венозный тромбоз (А). Поэтому при назначении этого лечения пациентке следует предупредить и о возможных осложнениях.

Вместе с тем ЗГТ является профилактической терапией первого ряда у женщин с менопаузой до 45 лет (уровень рекомендаций D), а также средством, эффективно снимающим клинические вегетативные симптомы, свойственные менопаузе. В любом случае вопрос о назначении пациентке ЗГТ требует тщательного гинекологического и маммологического обследования и мониторинга.

С целью мониторингования эффективности лечения остеопороза с интервалом 1–2 года проводится оценка минеральной плотности костной ткани. При этом прирост минеральной плотности или даже отсутствие отрицательной динамики трактуются как проявление того, что лечение эффективно. При наличии возможности полезным оказывается исследование в динамике маркеров костной резорбции (например, продукты деградации коллагена I типа — N-телопептид (NTX) в моче или C-телопептид (СТХ) в сыворотке крови): до начала терапии и через 3 месяца. Снижение их уровня на 30% свидетельствует об эффективности проводимого лечения, а также о том, что пациентка правильно его принимает. Если на фоне приема рекомендованного лечения у пациентки не наблюдается снижения уровня маркеров резорбции, либо снижается минеральная плотность кости, либо происходит малотравматичный перелом, прежде чем сделать вывод о неэффективности лечения, врач должен оценить следующие факторы. Во-первых, проверить, принимает ли пациентка лечение, если да, то насколько постоянно и не делает ли перерывы. Во-вторых, правильно ли она его принимает (соблюдая режим и кратность приема) и сопровождается ли лечение антиостеопоротическими препаратами приемом витаминов D и кальция. Как показывает опыт, именно в этих простых вещах чаще всего кроется причина неэффективности.

В целом низкая комплаентность представляет собой серьезную проблему в лечении остеопороза. Они проявляются в невыполнении или неполном выполнении врачебных рекомендаций по диете и физической активности, полном отказе от лечения, в прерывании начатой терапии. Даже создание

удобных для приема лекарственных форм (назначающихся один раз в неделю, раз в год, выпуск препаратов с меньшим количеством побочных эффектов и т. д.) не ведет к значительному улучшению показателей комплаентности. Одна из возможных причин — неправильные или неполные представления пациентов об остеопорозе, непонимание целей и способов его лечения. Так, по результатам проведенного нами исследования, из 128 опрошенных пациентов с остеопорозом 54 чел. (42%) не знали о том, что пропуск приема назначенного препарата повышает риск переломов; 118 опрошенных (92%) считали, что для предотвращения переломов достаточно только приема витамина D и кальция в терапевтических дозах; 55 чел. (43%) были уверены, что фармакотерапия позволяет отказаться от выполнения физических упражнений. При этом подавляющее большинство (> 90%) врачей, осуществлявших лечение этих больных, отмечали, что на каждой или почти на каждой консультации сообщают пациентам информацию по этим вопросам. Низкая информированность приводила к снижению мотивации больных: пациенты не видели преимуществ от лечения остеопороза, и каждый третий из них не принимал антиостеопоротических препаратов.

Кроме того, комплаентность ухудшают и другие факторы: тяжелое физическое состояние пациента; финансовые сложности; отсутствие поддержки в семье; негативный опыт (произошедшие переломы на фоне назначенной терапии); отрицание пациентом личной ответственности за свое здоровье. Особое место в ряду этих факторов занимают психосоциальные составляющие, прежде всего наличие у больного депрессивного расстройства. По данным популяционных исследований, депрессивные симптомы, превышающие пороговый уровень, имеют около 42% населения, а в старших возрастных группах этот показатель возрастает до 76% [4].

Взаимосвязи остеопороза и депрессивных расстройств носят сложный и многоуровневый характер. Имеется ряд общих факторов риска и патогенетических составляющих, ассоциированных с обоими заболеваниями: женский пол, преклонный возраст, хроническая боль, хронические инвалидизирующие заболевания, нарушения питания (низкий вес или, наоборот, абдоминальное ожирение), длительная иммобилизация, нарушения сна,

склонность к падениям из-за слабости, гиперкортизолемиа, дефицит витамина D и т. д. Специфические для пожилых людей факторы риска депрессии, имеющие отношение и к остеопорозу, падениям и переломам — ухудшение зрения и слуха, нарушения сна, недавнее выявление нового заболевания, курение и злоупотребление алкоголем [5]. Последние два — доказанные факторы риска остеопороза. Доказано, что депрессивные расстройства ведут к снижению минеральной плотности кости и увеличению риска переломов. В свою очередь, депрессия ухудшает течение остеопороза, замедляя реабилитацию и снижая приверженность лечению.

Затрудняют диагностику депрессии особенности клинической картины этой патологии в пожилом возрасте. Это отсутствие или минимальная выраженность печали, тоски, жалоб на плохое настроение и манифестация только (или преимущественно) соматическими нарушениями: упорными болями разной локализации, вегетативной дисфункцией, ухудшением физической работоспособности, изменениями сна, аппетита, веса [6]. Все вышеназванное диктует необходимость своевременного целенаправленного выявления и лечения депрессии у больных с остеопорозом, равно как и выявление и лечение остеопороза у пациентов с депрессией в общемедицинской сети, что согласуется с рекомендациями ВОЗ, но пока не является повседневной практикой.

С другой стороны, низкая комплаентность при остеопорозе может быть связана с отсутствием у врачей навыков консультирования пациента с этой патологией. Распространенными ошибками являются злоупотребление медицинскими терминами, директивный (патерналистский) подход к назначению рекомендаций, игнорирование психологических особенностей и обстоятельств жизни больного, чрезмерные попытки «подтолкнуть» пациента к принятию единственно правильного (с точки зрения врача) решения, культурные, языковые барьеры и т. д. Поэтому на сегодняшний день существует необходимость приобретения врачами навыков поведенческого консультирования. Такое консультирование направлено на модификацию образа жизни и систематический прием лекарств у пациента, еще не имеющего симптомов заболевания (и проблем,

связанных с ним), однако имеющего высокий риск осложнений. Ключевыми особенностями поведенческого консультирования при остеопорозе являются умение врача определить уровень знаний пациента о его болезни и индивидуальном риске переломов, умения оценить готовность больного к лечению, найти индивидуальные источники мотивации пациента и грамотное побуждение больного к изменению поведения (диете, физическим упражнениям, приему медикаментов).

В целом возможные пути повышения комплаентности при остеопорозе просматриваются по следующим направлениям. Во-первых, это — улучшение качества взаимодействия врача и пациента. Так, ряд исследований свидетельствует об эффективности образовательных программ для врачей (по выявлению и лечению депрессии, тренингов по проведению профилактического мотивационного интервью и т. д.), хотя этот вопрос требует дальнейшего изучения [7]. Во-вторых, хорошо зарекомендовали себя образовательные программы — так называемые «Школы здоровья для больных остеопорозом». Кроме

того, желательно долгосрочное ведение пациента с остеопорозом одним врачом, что позволяет проводить мониторинг факторов риска, наблюдать и консультировать его в динамике, осуществлять коррекцию терапии с учетом сопутствующей патологии, психологическую поддержку и работу с семьей. Оптимальным образом проводить такую работу позволяют компетенции врача общей практики, однако любой квалифицированный специалист может взять на себя функции «врача-менеджера» и проводить качественное лечение больного с остеопорозом. ■

Литература

1. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by University of Sheffield.
2. Лесняк О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011, т. 14, № 2, 7–10.

3. Остеопороз / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. (Серия «Клинические рекомендации»). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.
4. Закроева А. Г., Андриянова О. В., Солодовников А. Г. Сравнительное исследование показателей психического здоровья и их ассоциаций с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в сельской и городской популяциях // Уральский медицинский журнал. 2009; 2 [56]: 83–93.
5. Chang-Quan H., Xue-Mei Z., Bi-Rong D., Zhen-Chan L., Ji-Rong Y., Qing-Xiu L. Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature // Age Ageing. 2010; 39 [1]: 23–30.
6. Paudel M. L., Taylor B. C., Diem S. J., Stone K. L., Ancoli-Israel S., Redline S., Ensrud K. E. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association between depressive symptoms and sleep disturbances in community-dwelling older men // Am Geriatr Soc. 2008; 56 (7): 1228–1235.
7. Zakroyeva A., Goldberg D., Gask L., Leese M. Training Russian family physicians in mental health skills // Eur J Gen Practice. 2008; 14 (1): 19–22.
8. Торонцова Н. В., Никитинская О. А. «Остеоскрининг Россия» — социальная программа по выявлению риска переломов у населения: первые данные // Практикующий врач. 2012, № 3, 45–48.

КАЛЬЦИЙ-Д3 НИКОМЕД ФОРТЕ 2 таблетки в сутки – доказано...

...снижает риск переломов¹...



1. Saloojaara et al JBMR, Vol. 25, No. 7, July 2010, pp 1487–1495

...эффективно снижает риск падений²



2. Kärkkäinen et al. Maturitas, 65(2010) 359-365

Женщины 65 лет и старше, амбулаторное наблюдение в течение 3-х лет Кальций-Д3 Никомед Форте 2 таблетки в сутки Группа контроля – не получающие терапию.

- Большинство врачей России доверяет препарату Кальций-Д3 Никомед/ Кальций-Д3 Никомед Форте³
- Оптимальная доза компонентов в двух таблетках в день
- Норвежское качество

3. Комкон-фарма. Приндекс. 2009/ Comcon-pfarma. Prinдекс. 2009.



Информация для специалистов здравоохранения. Препарат зарегистрирован в РФ П N013478/01 от 29.12.2006, П N013355/01 от 29.12.2006. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ» 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1, тел/факс +7 (495) 933-55-11/ 502-16-25. www.nycomed.ru, www.calciumD3.ru, www.osteoporosis.ru

Сокращенная информация по назначению: Кальций-Д3 никомед Форте. Регистрационный номер: П N013355/01. Состав на одну таблетку. **Активные компоненты:** кальция карбонат – 1250 мг [эквивалентно элементарному кальцию – 500 мг], колекальциферол (витамин Д₃) – 10мг (400 МЕ) в виде концентрата колекальциферола 4 мг. **Показания к применению:** для профилактики и комплексной терапии остеопороза и его осложнений (переломы костей); для восполнения дефицита кальция и/или витамина D. **Противопоказания:** гиперкальциемия (повышенная концентрация кальция в крови); гиперкальциурия (повышенное содержание кальция в моче), нефролитиаз; гипervитаминоз витамина D; повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелая почечная недостаточность; активный туберкулез; саркоидоз. Препарат в лекарственной форме таблетки не применяется у детей в возрасте до 3-х лет. Препарат не должен назначаться пациентам с фенилкетонурией, наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозно-галактозной мальабсорбцией или сахарно-изомальтозной недостаточностью. **Применение с осторожностью:** беременность, период лактации, почечная недостаточность. Побочное действие: Аллергические реакции, дисфункция желудочно-кишечного тракта (запоры или диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе), гиперкальциемия и гиперкальциурия (повышенное содержание кальция в крови или моче). **Способ применения и дозы.** Взрослым: для профилактики остеопороза – по 1 таблетке 2 раза в день, в комплексной терапии остеопороза – по 1 таблетке 2–3 раза в день. Для восполнения дефицита кальция и витамина D: взрослые и дети старше 12 лет – по 2 таблетки в день. Дети с 3 до 12 лет – по 1 таблетке в день или по назначению врача. Таблетки можно разжевывать или рассасывать и принимать во время еды. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выпуска рекламы: июль 2012**

РЕКЛАМА

Симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза

Д. Ю. Ивкин, кандидат биологических наук

А. С. Ивкина

ГБОУ ВПО СПбФА Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: ревматические заболевания, суставная патология, остеоартроз, костно-мышечная система, экономический ущерб, высокая инвалидизация, биодоступность инъекционных форм, структурно-модифицирующее действие, биоэквивалентность, стоимость терапии.

Дегенеративно-дистрофические поражения суставов являются одними из наиболее распространенных заболеваний и встречаются у 10–12% населения земного шара. Данная группа заболеваний объединена в 10-й Международной классификации болезней под общим термином «остеоартроз» (ОА) [12]. Установлено, что одним из основных факторов риска развития ОА является возраст. Так, в возрасте 50 лет этому заболеванию подвержены около 50% населения, 60 лет — 80% населения, 70 лет — около 90%, причем более 25% пациентов не могут справиться с основными ежедневными двигательными функциями, остальные предъявляют жалобы на затруднение выполнения функциональных обязанностей, особенно вне дома [21–23, 30, 39]. Среди больных ОА в молодом возрасте преобладают мужчины, а в пожилом возрасте — женщины. По тяжести нарушения функции опорно-двигательного аппарата первое место занимают тазобедренный, коленный и голеностопный, а также плечевой суставы [3, 5].

Экономические аспекты лечения остеоартроза

Экономический ущерб, связанный с патологией костно-мышечной системы (КМС), является достаточно значимым и сопоставим с затратами на лечение онкологических больных [19].

Одно из ведущих мест среди заболеваний КМС занимает ОА. На него приходится до 80% всей суставной патологии и более 50% всех ревматических болезней. Распространенность

ОА в разных регионах мира колеблется от 13,6 до 41,7% и значительно увеличивается по мере старения [11].

ОА болеют 10–12% обследованного населения США и Европы всех возрастных групп. Проблема ОА чрезвычайно актуальна и для России. Так, из 11 млн обращений пациентов в связи с ревматическими заболеваниями, зарегистрированными в 1996 г., по меньшей мере 16% (примерно 1 млн 800 тыс.) были связаны с ОА [10].

По данным ежегодных статистических отчетов количество зарегистрированных по обращаемости больных с болезнями КМС и соединительной ткани достигло 11 835,1 тыс. человек, увеличившись за 10 лет более чем на 42%. Первичная заболеваемость всеми ревматическими заболеваниями составила 25,7 на 1000 для общероссийской популяции, в том числе 37,98 на 1000 для взрослых и подростков. Трудовые потери общества, связанные с болезнями КМС и соединительной ткани, постоянно увеличиваются. Среди всех причин временной нетрудоспособности по России они занимают 2-е место в случаях и 3-е — в днях. Ревматические заболевания ежегодно приводят к потере более 65 млн трудовых дней [16, 17].

Все экономические затраты на медицинское обеспечение больных можно подразделить на три группы: прямые, не прямые и дополнительные. Прямые затраты идут на оплату диагностических мероприятий, амбулаторного медикаментозного (чаще всего пожизненного) и немедикаментозного лечения, лабораторных и инструментальных исследований, пребывания в стационаре, зарплату участвующего в обследовании, лечении и реабилитации медицинского персонала, а также оплату ряда немедицинских

услуг (транспорта, питания и др.) [14, 20, 38].

Непрямые затраты связаны с непродизведанной продукцией вследствие снижения или утраты трудоспособности пациентов, а нередко — и преждевременным летальным исходом [6, 14, 32, 38].

Согласно официальным статистическим данным, ежегодно в стационарах Санкт-Петербурга больные ОА проводят 30,2 тыс. дней (в 2002 г. было госпитализировано 1866 человек, средняя длительность койко-дня — 16,2). Исходя из средней стоимости койко-дня, определенного системой обязательного медицинского страхования (ОМС), стоимость собственно госпитализации этих больных на тот момент составляла 4,1 млн руб./год. Таким образом, приблизительные общие экономические потери, связанные с заболеваемостью ОА в Санкт-Петербурге, рассчитанные в модельных исследованиях, составляют почти 3,3–6,1% всего бюджета территориального Фонда ОМС Санкт-Петербурга [9].

Отличительной особенностью ревматических заболеваний является высокая инвалидизация. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного Институтом ревматологии РАМН, данной патологии принадлежит 5-е место среди всех причин инвалидности по показателю первичного выхода (21,3 на 10 000 жителей Российской Федерации) [1, 4].

При ОА показатели временной и стойкой утраты трудоспособности сравнимы с таковыми при сердечно-сосудистой патологии и выше, чем при любых других заболеваниях [2, 15, 18].

Одними из наиболее экономически затратных элементов в терапии

Инъекционные формы средств группы SYSADOA		
Препарат	Лекарственная форма, доза	Курс (на год терапии)
Дона	Раствор д/ин. по 2 мл и растворитель 1 мл, № 6 Глюкозамина сульфата 400 мг Натрия хлорида 102,5 мг Вспомогательные вещества: Лидокаин гидрохлорид 10 мг Вода для инъекций до 2 мл Растворитель содержит: диэтаноламин — 24 мг, воду для инъекций — до 1 мл	3 раза в неделю в/м через 1 день в течение 4–6 нед. Курс терапии повторяют 2 раза в год
Эльбона	Раствор д/ин. по 2 мл и растворитель 1 мл, № 6 Глюкозамина сульфата 400 мг Натрия хлорида 102,5 мг Вспомогательные вещества: Трометамол до pH 2,0-3,0 Лидокаин гидрохлорид 10 мг Вода для инъекций до 2 мл Растворитель содержит: диэтаноламин — 24 мг, воду для инъекций — до 1 мл	3 раза в неделю в/м в течение 4–6 нед. Курс терапии повторяют 2 раза в год
Хондролон	1 ампула с 1 дозой лиофилизированного порошка для приготовления инъекционного раствора содержит хондроитина сульфата (А и С) натриевых солей из хрящей крупного рогатого скота 100 мг; в пачке 10 шт.	По 100 мг (1 ампула) через день. Курс — 25–30 в/м инъекций; повторные — через 6 мес
Алфлутоп	1 ампула с раствором для инъекций, содержащая 100 мкл биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы (килька европейская (<i>Sprattus sprattus sprattus</i>), мерланг черноморский (<i>Odontogadus merlangus euxinus</i>), пузанок черноморский (<i>Alosa tanaica nordmanni</i>), анчоус черноморский (<i>Engraulis encrassicholus ponticus</i>)). Вспомогательные вещества: фенол (макс. 5 мкг/1 мл), вода для инъекций — до 1 мл	Курс лечения — 20 в/м инъекций — по 1 инъекции в сут в течение 20 дней. Курс лечения целесообразно повторить через 6 мес

ОА являются операции по протезированию суставов, стоимость которых составляет более 200 тыс. рублей. При этом сами операции не влияют на дальнейшее прогрессирование ОА в других суставах.

Принципы терапии остеоартроза

Основной целью фармакотерапии ОА является минимизация основных клинических проявлений, т.е. улучшение качества жизни пациента, чему способствует назначение эффективных и безопасных для больного лекарственных средств.

Фармакотерапия ОА является длительной и дорогостоящей. Выделяют два направления: 1) быстрое снижение болевого синдрома и воспалительных изменений в суставах с использованием анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов; 2) замедление дегенерации компонентов хряща и прогрессирования болезни с помощью симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) [8, 13]. Неселективные НПВС, обеспечивающие эффективное купирование симптомов остеоартроза,

часто вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и способны усугублять тяжесть ОА, неблагоприятно влияя на состояние хряща путем снижения синтеза гликозаминогликанов, необходимых для его регенерации. Поэтому наиболее перспективной группой являются SYSADOA.

Данная группа, в РФ получившая название хондропротекторов, представлена препаратами глюкозамина, хондроитина сульфата, гиалуроновой кислоты, диацереина, экстрактов авокадо и сои, морских рыб и хрящевой ткани и мозга телят.

Глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, гиалуроновая кислота, экстракт из морских рыб являются основными препаратами, обеспечивающими компенсацию дефицита гликозаминогликанов, защиту хряща от дегенерации, и оказывают противовоспалительное и вторичное обезболивающее действие.

До 30% глюкозамина сульфата абсорбируется суставным хрящом вследствие тропизма и небольшого размера молекул, что позволяет ему встраиваться в структуры хрящевой ткани, препятствуя ее дегенерации и стимулируя синтез протеогликанов и гиалуро-

новой кислоты в синовиальной жидкости [7, 34].

Диацереин подавляет синтез интерлейкина-1, защищая хрящ от дегенерации, а также ингибирует действие других цитокинов, вызывающих воспаление.

Уровень доказательности эффективности применения глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата при ОА коленного сустава оценивается как IA, а диацереина и экстрактов из авокадо и сои — IB. Строгие доказательства эффективности экстрактов морских рыб отсутствуют [8].

Биодоступность инъекционных форм существенно выше, чем пероральных. Так, для глюкозамина сульфата она составляет 26% при пероральном приеме и 95% при парентеральном [35]. Пероральная биодоступность хондроитина сульфата равна 13%, данные по биодоступности при парентеральном введении хондроитина отсутствуют [8].

Препараты на основе глюкозамина сульфата, являющиеся наиболее эффективными из группы SYSADOA и с успехом используемые в комплексной терапии ОА, до последнего времени не имели российских аналогов. С 2010 года в рамках программы импортозамещения начался выпуск

Таблица 2

Стоимость курса терапии SYSADOA				
Препарат	Цена за упаковку, руб.	1 курс терапии, руб.	Стоимость терапии за год, руб.	Стоимость терапии за 2 года, руб.
Дона	1176,60 ± 82,64	2353,20	4706,40	9412,80
Эльбона	664,62 ± 51,69	1329,24	2658,48	5316,96
Хондролон	974,68 ± 107,52	2924,04	5848,08	11696,16
Алфлутоп	1394,30 ± 202,02	2788,60	5577,20	11154,40

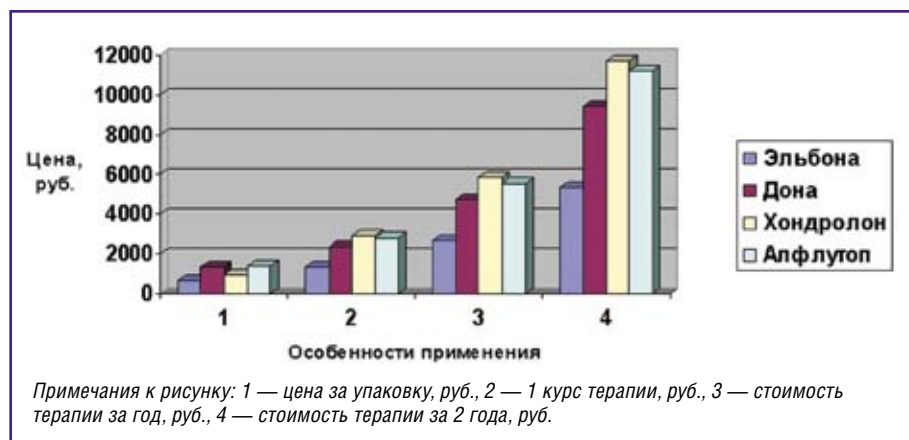


Рис. Стоимость курса терапии SYSADOA

препарата Эльбона, содержащего глюкозамина сульфат.

Инъекционные формы хондропротекторов являются универсальными, так как могут быть использованы как в рамках инициальной терапии ОА для индукции ремиссии, так и для систематического применения в лечении заболевания. Поэтому в данной статье будут рассмотрены 4 парентеральных ЛС.

Состав и схема применения данных препаратов представлены в табл. 1.

Приведенные в таблице препараты вводятся внутримышечно, Алфлутоп также можно вводить внутрисуставно. Дона и Эльбона также имеют пероральные формы (саше, содержащие 1500 мг глюкозамина сульфата № 20), что обеспечивает широкие возможности для применения их в терапии ОА.

Особенностью применения препаратов группы SYSADOA является наступление эффекта спустя 2–8 недель от начала терапии и его сохранение в течение 2–3 месяцев после окончания лечения. Исходя из проведенных клинических исследований, можно сделать следующие выводы: противовоспалительный эффект препаратов группы SYSADOA сравним с НПВП, их можно сочетать друг с другом, эффект сохраняется после окончания курса лечения; применение позволяет снизить дозу НПВП, практически

не развиваются побочные эффекты, снижается риск деструкции хряща на фоне приема НПВП.

Ценовая характеристика препаратов

Нами был проведен анализ цен различного фармацевтического рынка по состоянию на март 2012 года. Средняя цена за упаковку по инъекционным лекарственным формам составила: Дона — 1176,60 ± 82,64 руб., Эльбона — 664,62 ± 51,69 руб., Хондролон — 974,68 ± 107,52 руб., Алфлутоп — 1394,30 ± 202,02 руб. Для получения клинически значимых эффектов структурно-модифицирующих препаратов необходимо, как минимум, проведение двух курсов лечения в год в течение двух лет [26, 29]. В соответствии с этим рассчитана стоимость курса препаратов на год, исходя из того, что глюкозамина сульфат (Дона и Эльбона) применяется в течение 4–6 недель, а для Алфлутопа и Хондролон после первого курса (25–30 инъекций Хондролон, 20 инъекций Алфлутопа) рекомендован второй. Стоимость курса терапии представлена в табл. 2 и на рис.

Клиническая эффективность препаратов SYSADOA

По данным Кокрановского обзора глюкозамина сульфат является одним

из наиболее изученных базисных препаратов для лечения ОА и обладает как симптоматическим, так и структурно-модифицирующим действием, потенциально замедляя прогрессирование болезни. Доказательная база включает более 20 исследований, как коротких, так и проспективных, с высокой качественной мощностью (по шкале Gotsche), отвечающих критериям доказательной медицины [25, 27, 31, 36, 37, 40].

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) (2003), для ОА коленных суставов доказанным является симптоматический эффект глюкозамина сульфата и хондритина сульфата [28].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании показано, что лечение ОА коленного сустава глюкозамином сульфатом, в течение 12 месяцев — 3 лет, предотвращает полную замену сустава в течение контрольного наблюдения после исследования с медианой продолжительности 5 лет. Уменьшение риска хирургической замены коленного сустава составило 73%, по сравнению с пациентами, ранее получавшими плацебо [24].

Для ОА тазобедренных суставов также определены симптоматический эффект и низкая токсичность этих веществ, однако выраженность их влияния на восстановление хряща недостаточная, четкие критерии отбора больных для лечения отсутствуют.

Эффективность и безопасность применения препарата Эльбона подтверждается Отчетом о клиническом исследовании эффективности и безопасности у больных остеоартрозом коленных суставов в Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН. На фоне курсового лечения ОА коленного сустава было отмечено достоверное снижение интенсивности боли по шкале ВАШ с 61,8 мм до 38 мм ($p < 0,0001$). Терапия Эльбоной способствовала отмене препаратов группы НПВП у 35% пациентов. Снижение дозы принимаемых НПВП было зафиксировано у 20% исследуемых ($p < 0,0001$). При этом 75% пациентов отметили, что в течение 2 недель с момента окончания курса инъекций обезболивающий эффект усилился ($p < 0,0001$).

По данным отчета о результатах исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эльбона и Дона установлено,

ЭЛЬБОНА®

глюкозамина сульфат

НОВИНКА

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТОВ И СПОНДИЛОАРТРОЗОВ

ЭЛЬБОНА® 400 мг амп. № 6 (в комплекте с растворителем)

Раствор для внутримышечного введения

Инструкция по применению препарата (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛСР-000050 от 26.12.2007 г

Состав: Раствор А: в 2 мл раствора содержится глюкозамина сульфата 400 мг, вспомогательные вещества: трометамол – до pH 2,0 – 3,0, лидокаина гидрохлорида – 10,0 мг, воды для инъекций – до 2,0 мл. Раствор Б: 1 мл раствора содержит диэтанолamina – 24,0 мг, воды для инъекций – до 1,0 мл.

Показания: первичный и вторичный остеоартрит, спондилоартроз.

Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к глюкозамину, лидокаина гидрохлориду и другим компонентам препарата, фенилкетонурия. Вследствие наличия лидокаина – нарушения сердечной проводимости и острая сердечная недостаточность. Эпилептиформные судороги в анамнезе, тяжелые нарушения функций печени и почек; беременность и лактация, детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

С осторожностью следует применять препарат пациентам с хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипотонией, бронхиальной астмой, сахарном диабете. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает.

Способ применения и дозы:

ВНУТРИМЫШЕЧНО! Перед использованием смешать раствор Б (растворитель) с раствором А (раствор препарата) в одном шприце. Приготовленный раствор препарата вводят внутримышечно по 3 мл (растворы А + Б) 3 раза в неделю на протяжении 4-6 недель.

Побочное действие:

В отдельных случаях возможны: метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции – крапивница, зуд. Из-за содержания в препарате лидокаина возможны: тошнота, рвота, сонливость, диплопия, головная боль, головокружение, онемение языка и слизистой оболочки рта, тремор, эйфория, дезориентация, нарушение сердечной проводимости, анафилактические реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Совместим с НПВП, парацетамолом и глюкокортикостероидами.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата ЭЛЬБОНА®.



ЭЛЬБОНА® 1500 мг № 20

порошок для приготовления раствора для приема внутрь

Инструкция по применению препарата (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛСР-008621/09-281009

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Состав: один пакетик содержит глюкозамина сульфат 1500 мг, вспомогательные вещества: сорбитол, лимонная кислота до массы одного пакетика 2,2 г.

Показания: остеоартроз периферических суставов и суставов позвоночника, остеохондроз.

Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к глюкозамину сульфату и другим компонентам препарата. Тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации. Не рекомендуется применение препарата в детском возрасте (до 12 лет) из-за отсутствия клинических данных у этой категории пациентов.

С осторожностью

При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Бронхиальная астма, сахарный диабет.

Способ применения и дозы:

Внутрь. Содержимое одного пакетика растворяют в 200 мл воды, принимают внутрь 1 раз в сутки в течение 6 недель. По назначению врача курс лечения можно повторять с интервалом 2 месяца.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

совместим с нестероидными противовоспалительными средствами, парацетамолом, глюкокортикостероидами.

Побочное действие:

Переносимость препарата хорошая, в отдельных случаях возможны: гастралгия, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции – крапивница, зуд.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата ЭЛЬБОНА®.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО Управляющая компания «Эллара» 601122, Владимирская область, Петушинский район.
Телефон/факс: +7(49243) 6-43-08, +7(499) 253-33-37 www.ellara.ru

что сравниваемые лекарственные препараты биоэквивалентны.

Заключение

1. Препараты глюкозамина сульфата для парентерального применения являются эффективными средствами лечения остеоартроза.
2. Стоимость парентерального курса терапии остеоартроза препаратом Эльбона существенно ниже по сравнению с другими инъекционными препаратами группы SYSADOA.
3. Внутримышечное применение препарата Эльбона в комбинации с НПВП и/или неопиоидными анальгетиками позволяет существенно уменьшить дозу последних или даже отменить их.
4. Нежелательных лекарственных реакций при использовании препарата Эльбона не выявлено. ■

Литература

1. Амирджанова В. Н., Фоломеева О. М., Цветкова Е. С., Логинов Е. Ю. Оценка и прогнозирование трудоспособности при ревматоидном артрите // Ревматология. 1990. № 2. С. 41–46.
2. Алексеева Л. И. Новые направления терапии остеоартроза // Фарматека. 2003. № 5. С. 20–24.
3. Алексеева Л. И. Основные достижения в лечении остеоартроза. Качество жизни // Медицина. 2003. № 3. С. 34–38.
4. Бененсон Е. В. Программа диагностического поиска при диффузных заболеваниях соединительной ткани // Клиническая ревматология. 1994. № 1. С. 12–16.
5. Берглезов М. А., Уенивенко В. И., Надгериев В. М. Комплексное лечение больных с тяжелыми нарушениями функции нижних конечностей в амбулаторных условиях. Пособие для врачей. М.: ЦИТО, 1999. 28 с.
6. Вялков А. И., Гусев Е. И., Зборовский А. Б. Основные задачи международной декады (The Bone and Joint Decade 2000–2001) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России // Научно-практическая ревматология. 2001. № 2. С. 4–8.
7. Голубев Г., Кригштейн О. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии // Междунар. журнал мед. практики. 2005. № 2. С. 30–38.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Белоусова Ю. Б., Кукеса В. Г., Лепяхина В. К., Петрова В. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
9. Лиля А. М., Карпов О. И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической

терапии РМЖ // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. 2003. № 28 (200). С. 1558–1562.

10. Мазуров В. И., Онущенко И. А. Остеоартроз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. СПб, 2000. С. 122.
11. Мешков А. П. Диагностика и лечение болезней суставов. Н. Новгород: НГМА, 2003. 176 с.
12. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. В 3 т. 10-е изд. Казань: Медицина, 2003. 2438 с.
13. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации // Consilium medicum. 2001. Т. 3, № 9. С. 408–415.
14. Насонова В. А., Фоломеева О. М. Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 7–11.
15. Поворознюк В. В. Остеоартроз // Мистецтво лікування, 2004. № 3 (9). С. 16–21.
16. Руководство по остеопорозу. Под ред. д.м.н., проф. Л. И. Беневоленской. 2003. 524 с.
17. Фоломеева О. М., Амирджанова В. Н., Якушева Е. О. Анализ структуры XIII класса болезней // Российская ревматология. 1998. № 1. С. 2–7.
18. Фоломеева О. М., Дубинина Т. В., Логинова Е. Ю. Заболеваемость населения России ревматическими заболеваниями в начале нового столетия // Тер. архив. 2003. № 75. С. 5–9.
19. Badley M. E. The economic burden of musculoskeletal disorders in Canada is similar to that for cancer, and may be higher // J. Rheumatol. 1995. № 22. P. 204–206.
20. Bombardier C., Eisenberg J. Looking into the crystal ball: can we estimate the lifetime cost of rheumatoid arthritis? // J. Rheumatol. 1985. № 12. P. 201–204.
21. Fautrel B., Hilliquin P., Rozenberg S. et al. Impact of osteoarthritis: results of nationwide survey of 10000 patients consulting for OA // Joint Bone Spine. 2005. Vol. 72, № 3. P. 235–240.
22. Felson D. T. Osteoarthritis of the knee // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354, № 8. P. 841–848.
23. Fox B. A., Stephens M. M. Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms // Clin. Interv. Aging. 2007. Vol. 2, № 4. P. 599–604.
24. Pavelka K., Gatterova J., Giacovelli G., Olejarova M., Rovati L. C. Glucosamine Sulfate Prevents Total Joint Replacement In The Long-Term Follow-Up Of Knee Osteoarthritis Patients // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. P. 251.
25. Hoffer L. J., Kaplan L. N., Hamadeh M. J. et al. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate // Metabolism. 2001. V. 50. P. 767–770.
26. Leeb B. F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J. S. A meta-analysis of chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 1999. Vol. 7, Suppl A. Abstr. 130.

27. McAlindon T. E., La Valley M. P., Gulin J. P., Felson D. T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // JAMA. 2000. V. 283. P. 1469–1475.
28. Pendleton A., Arden N., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Reum. Dis. 2000. V. 59. P. 936–944.
29. Reginster J. Y. New Perspectives in the Management of Osteoarthritis. Structure Modification: Facts or Fantasy? // J Rheumatol. 2003. Vol. 30, Suppl. 67 P. 14–20.
30. Reginster J. Y., Deroisy R., Rovati L. C. et al. Long-term effects. of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial // Lancet. 2001. V. 357. P. 251–256.
31. Richey F., Bruyere O., Ethgen C. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2003. V. 163. P. 1514–1522.
32. Rothfuss J., Mau W., Zeidler H., Brenner M. H. Socioeconomic Evaluation of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis: A Literature Review // Semin.Arthritis Rheum. 1997. Vol. 26, № 5. P. 771–779.
33. Ruchlin H. S., Elkin E. B., Paget S. A. Assessing cost-effectiveness analyses in rheumatoid arthritis and osteoarthritis // Arthritis Care Res. 1997. № 10. P. 413–421.
34. Setnikar I., Cereda R., Pacini A. et al. Antireactive properties of glucosamine sulfate // Arzneimittel-Forsch Drug Research. 1991. V. 42. P. 157–161.
35. Setnicar I., Rovati L. C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate // Arzneimittel-Forsch. 2001. V. 51. P. 699–725.
36. Towhead T. E. Current status of glucosamine therapy in osteoarthritis // Arthritis Care & Research. 2003. Vol. 49, № 4. P. 601–604.
37. Towheed T. E., Anastassiades T. P., Shea B. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review) // Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
38. Weinstein M. C., Stason W. B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices // N. Engl. J. Med. 1977. Vol. 296. P. 716–721.
39. Woolf A. D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions // Bull. World Health Organ. 2003. V. 81, № 9. P. 646–656.
40. Leeb B. F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J. S. A meta-analysis of chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 1999. Vol. 7, Suppl A. Abstr. 130.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии

Инсульт уносит больше жизней, чем онкологические болезни, аварии и травмы, вместе взятые. По данным Национального регистра инсульта, в России ежегодно отмечается более 480 тыс. новых случаев заболевания. Только в Москве за прошлый год было зарегистрировано около 50 тыс. случаев инсульта. Эти неутешительные данные были приведены на пресс-конференции, состоявшейся в Москве.

Россия — обладательница печально-го лидерства среди европейских стран по числу инсультов и связанных с ними осложнений, отметила председатель Московского медицинского общества артериальной гипертонии, заведующая кафедрой поликлинической терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Ирина Чукаева. По ее словам, среди пациентов трудоспособного возраста (от 25 до 64 лет) из ста заболевших 30 человек погибают в течение первого месяца, а к концу первого года — каждый второй, и лишь каждый пятый из выживших пациентов возвращается к нормальной жизни.

Безусловным лидером среди острых цереброваскулярных нарушений является ишемический инсульт — на его долю приходится около 85% всех случаев заболевания. Нередко пациенты да и сами врачи полагают, что основным фактором риска развития инсульта является гипертоническая болезнь. Вместе с тем около 20% ишемических инсультов происходит в результате фибрилляции предсердий (ФП) — наиболее часто встречающейся в клинической практике устойчивой формы сердечной аритмии.

Особая опасность этого состояния заключается в том, что в половине случаев оно протекает бессимптомно, о нем не знает ни врач, ни пациент. Сегодня в России насчитывается порядка 1,5 млн больных с ФП, и в ближайшие годы их число будет только расти, прогнозируют эксперты.

Важно понимать, что при ФП необходимо заниматься профилактикой тромбоэмболических осложнений. Отсутствие такой профилактики при-

водит к большому количеству инсультов, которые совершенно точно можно предотвратить, — считает заведующий кафедрой факультетской терапии и директор Клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Виталий Сулимов. По его словам, ишемические инсульты, обусловленные ФП, протекают тяжелее, чем инсульты другой этиологии, и ассоциируются с большей частотой инвалидизации.

Всем пациентам с ФП необходима пожизненная антитромботическая терапия. До недавнего времени в распоряжении кардиологов имелся лишь один оральный антикоагулянт — варфарин (антагонист витамина К). История применения варфарина насчитывает более 60 лет, за это время он исследован для применения по большому числу показаний и доказал свою высокую эффективность (по данным исследований, варфарин снижает риск инсульта на 64%). Однако, несмотря на все очевидные преимущества, терапия варфарином сопряжена с большими сложностями. Назначение этого препарата требует тщательного лабораторного контроля показателей свертываемости крови и индивидуального подбора дозировок, что вызывает сложности, особенно у пожилых людей. На эффективность и безопасность варфарина влияют многие лекарственные препараты, а также пищевые продукты, богатые витамином К. Кроме того, около 15–20% пациентов резистентны к варфарину. В свою очередь, Аспирин рекомендован только пациентам с противопоказаниями к применению антикоагулянтов или с низким риском инсульта, однако современная кардиология все больше склоняется к мнению о недостаточной эффективности Аспирина для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий.

Ограничения существующих методов лечения привели к разработке альтернативных лекарственных средств и стратегии борьбы с заболеванием, которые могут обеспечить благоприятное соотношение риска и пользы, сочетая это с удобством применения.

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации принято решение о государственной регистрации для медицинского применения лекарственного препарата Ксарелто (ривароксабан), таблетки 15 и 20 мг, для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. Препарат Ксарелто в новой дозировке 15 и 20 мг будет доступен пациентам и медицинским специалистам в России уже в июле 2012 г. Препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ на 2012 г.

Ксарелто используется в России с 2010 г. по показанию «профилактика тромбоэмболий после больших ортопедических операций на нижних конечностях» в дозировке 10 мг 1 раз в сутки и сегодня остается единственным новым пероральным антикоагулянтом, демонстрирующим эффективность, превосходящую таковую при приеме эноксапарина по этому показанию.

Инновационный пероральный антикоагулянт Ксарелто (ривароксабан) характеризуется быстрым началом действия, высокой биодоступностью и предсказуемым эффектом, не требует мониторинга коагуляции и ограничений в диете, проявляет минимальное взаимодействие с лекарственными препаратами.

Обширная программа клинических исследований по оценке свойств ривароксабана делает его наиболее изученным и широко представленным в публикациях пероральным прямым ингибитором фактора Ха. Как завершённые, так и продолжающиеся исследования охватывают свыше 75 000 пациентов в рамках программы профилактики и лечения венозных и артериальных тромбоэмболических нарушений, которые представлены целым спектром острых и хронических заболеваний, включая профилактику инсульта у больных с ФП, лечение венозной тромбоэмболии и вторичную профилактику острого коронарного синдрома. ■

Терапия воспалительных заболеваний пародонта снижает риск развития ишемической болезни сердца и осложнений при сахарном диабете

А. И. Грудянов, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: стоматология, гингивит, пародонтит, прогрессирование соматических заболеваний, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, риск развития, истончение эндотелиальной оболочки, маркер воспаления, пародонтопатогенные микроорганизмы, профилактика заболеваний пародонта, гигиена полости рта.

Недавние данные, полученные учеными, свидетельствуют о том, что вовремя начатое лечение заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит), направленное в первую очередь на контроль местного воспалительного ответа, снижает риск развития и прогрессирования тяжелых соматических заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) и ишемическая болезнь сердца, которые очень часто взаимосвязаны друг с другом.

В настоящий момент накоплено большое количество данных, доказывающих и подтверждающих взаимосвязь таких заболеваний, как сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология, с воспалением, сопровождающим развитие заболеваний пародонта.

Заболевания пародонта, такие как гингивит и пародонтит, характеризуются воспалением и деструктивными изменениями, развитием эритемы, отека тканей и склонностью этих тканей к кровоточивости. Важным является тот факт, что хронические инфекционно-воспалительные

заболевания являются одним из установленных факторов риска развития системного воспалительного ответа, лежащего в основе развития в том числе и атеросклероза сосудов.

Действительно, метаанализ исследований, изучающих взаимосвязь заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с очевидной ясностью демонстрирует тесную связь пародонтита с развитием ишемической болезни сердца и инсульта. Отношение рисков (OR) развития этих жизнеугрожающих заболеваний у людей с пародонтитом является довольно высоким и составляет 1,2–2,85.

В недавнем исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), изучавшем риск развития атеросклероза сосудов в различных слоях населения, 7,3% пациентов с пародонтитом имели те или иные формы сердечно-сосудистой патологии в сравнении с 4% людей, у которых сердечно-сосудистые заболевания не сочетались с признаками пародонтита [Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 1816–1822].

Более того, у людей с признаками воспаления пародонта наблюдается более высокая частота встречае-

мости истончения эндотелиальной оболочки (ИМТ) сосудов, что, как известно, свидетельствует о развитии атеросклероза, по сравнению с пациентами без поражения пародонтальных тканей (15,8% против 7,7% соответственно).

Как известно, высокий уровень С-реактивного белка в крови, важнейшего маркера воспаления, сопровождается более высоким риском развития заболеваний сердца. Установлено, что у людей с гингивитом и пародонтитом уровень этого маркера всегда повышен.

Наиболее вероятный патогенетический механизм развития атеросклеротических изменений сосудов у пациентов с признаками гингивита и пародонтита заключается в системном воспалительном ответе на инвазию токсинов и антигенов, вырабатываемых пародонтопатогенной микрофлорой, либо непосредственно в сосудистый эндотелий, либо в результате их воздействия на тромбоциты крови или же как проявление аутоиммунной реакции.

На сегодняшний день данные исследований подтверждают наличие пародонтопатогенных микроорганизмов в атеросклеротической бляшке сосудов. Так, напри-

Забота о здоровье десен Ваших пациентов

НОВИНКИ

ЗУБНЫЕ НИТИ И ЛЕНТЫ

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков



МЕЖЗУБНЫЕ ЕРШИКИ

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков

ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

Для дополнительного ежедневного контроля
образования зубного налета
Содержит 0,075% цетилперидиния хлорида и 225 ppm
ионов фтора



ЗУБНАЯ ПАСТА

с технологией Триклозан / Сополимер
(1450 ppm F⁻)

Для длительного антибактериального
эффекта и прямого противовоспалительного
действия на десны



ЗУБНАЯ ЩЕТКА

Для эффективного удаления зубного налета



СИСТЕМА ПО УХОДУ ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА С КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ.
РАЗРАБОТАНА В СООТВЕТСТВИИ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ

Colgate® Total Pro-Здоровье Десен – это единственная система, содержащая
зубную пасту с технологией Триклозан / Сополимер с клинически доказанным
двойным действием

- Для ежедневной гигиены пациентам с гингивитом или высоким риском его развития, а также при появлении кровоточивости десен
- Система, позволяющая рекомендовать набор продуктов, отвечающий индивидуальным потребностям каждого пациента

**РЕКОМЕНДУЙТЕ СИСТЕМУ COLGATE® TOTAL PRO-ЗДОРОВЬЕ ДЕСЕН
ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЕСЕН**

Ссылки: 1. Amornchat C., et al. (2004) Mahidol Dent J 24(2): 103–111. 2. Lindhe J., et al. (1993) J Clin Periodontol 20(5): 327–334.

мер, *Porphyromonas gingivalis*, один из возбудителей пародонтита, был обнаружен в 42% всех атероматозных образований при помощи метода иммунологического типирования. В другом исследовании, изучавшем каротидные атероматозные образования с использованием метода ПЦР, в 30% случаев выявлялось наличие в атероме *Tannerella forsythensis* (парадонттопатоген) и в 26% — все того же хорошо известного пародонттопатогенного микроорганизма — *P. gingivalis* [J Periodontol. 2000; 71: 1554–1560].

Еще более интересные факты были обнаружены при изучении вопроса: пародонтологическое лечение, в том числе скайлинг, выравнивание корней, использование поддесневой аппликации миноциклина или же удаление безнадежно потерянного зуба, может улучшать эндотелиальную функцию сосудов и снижать уровень С-реактивного белка, что приводит к уменьшению риска развития тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний [N Engl J Med. 2007; 356: 911–920].

Исследования по изучению взаимосвязи сахарного диабета и пародонтальной патологии указывают на то, что у взрослого человека, страдающего СД, воспалительные заболевания пародонта встречаются в три раза чаще по сравнению с индивидуумами без СД [J Diab Complications. 2006; 20: 59–68]. Согласно статистике Российской диабетической ассоциации, уже через 1 год заболеванием сахарным диабетом у 100% людей обнаруживаются признаки пародонтита. Долгие годы изучения показали, что нелеченный пародонтит у пациентов с СД осложняет гликемический контроль, сопровождаясь более высоким уровнем гликирован-

ного гемоглобина ($HbA_{1c} > 9\%$), а метаанализ имеющихся исследований по этому вопросу демонстрирует, что пациенты с диабетом страдают более тяжелыми и агрессивными формами гингивита и пародонтита по сравнению с теми, у кого диабета не выявлялось. На практике это означает, что у таких пациентов преобладают некрозо-геморрагические формы пародонтита, трудно поддающиеся терапии [J Periodontol. 1996; 67: 1085–1093]. Схожая ситуация наблюдается у детей и подростков с сахарным диабетом, имеющих более выраженное воспаление десен и степень повреждения тканей пародонта в сравнении с их сверстниками без сахарного диабета [J Clin Periodontol. 2007; 34: 294–298].

В патогенезе более злокачественного течения гингивита и пародонтита при сахарном диабете наиболее важную роль играют такие процессы, как нарушения микроциркуляции тканей, угнетение защитной функции нейтрофилов, а также хроническое повреждение тканей организма конечными продуктами усиленного гликозилирования, имеющего место при сахарном диабете.

Как и в случае с сердечно-сосудистыми заболеваниями, исследования и метаанализ указывают на то, что пародонтологическое лечение с использованием средств для местного или системного применения, обладающих антибактериальным действием, может значительно улучшать контроль уровня сахара крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Уменьшение количества С-реактивного белка в плазме крови при сердечно-сосудистых заболеваниях или гликированно-го гемоглобина при сахарном диа-

бете достигается гораздо быстрее, если пародонтологическое лечение начато на ранних этапах развития воспаления в полости рта и, что особо важно, при принятии своевременных мер по профилактике воспалительных заболеваний пародонта. Почему это важно? Факты говорят сами за себя: снижение уровня гликированного гемоглобина всего на 1% у пациентов с сахарным диабетом на 20% снижает риск развития инфаркта миокарда и на 30% — риск развития гангрены стопы и диабетической слепоты — двух очень частых и тяжелых осложнений сахарного диабета.

По данным опросов стоматологов взаимосвязь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями очевидна для 71% опрошенных, а 67% стоматологов знают и принимают во внимание наличие сахарного диабета у пациентов, проходящих пародонтологическое лечение.

Такая взаимосвязь между заболеваниями пародонта и соматической патологией определяет интерес стоматолога к программам, ориентированным на мотивацию пациентов к поддержанию должного уровня гигиены полости рта и как можно к более ранней терапии воспалительных заболеваний десен. Более того, стоматолог должен сообщать пациенту о рисках, сопряженных с наличием очагов хронического воспаления в полости рта и возможностью развития или утяжеления клинического течения атеросклероза сосудов, ишемической болезни сердца или сахарного диабета. Такого рода образование пациента в первую очередь позволяет мотивировать его не только к поддержанию хорошего уровня гигиены полости рта, но и общего здоровья. ■

Опыт применения индол-3-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез

Е. А. Сухарева*, кандидат медицинских наук

Л. А. Пономарева**, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Козлов**, доктор медицинских наук, профессор

*МУЗ Городская поликлиника № 1, Сызрань

** ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Самара

Ключевые слова: дисплазия молочной железы, биологически активная добавка, боль, эстрогены, маммологический центр, климактерические расстройства, эндометриоз, фибромиома матки, дисплазия шейки матки, фиброаденоматоз, мастопатия.

Доброкачественная дисплазия молочных желез — самое распространенное заболевание среди женского населения. Данной патологией страдает 30–67% женщин репродуктивного возраста, а у женщин с гинекологическими заболеваниями дисгормональная дисплазия встречается в 78–95% случаев [1, 2].

Учитывая общие патогенетические основы развития доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы, большое внимание уделяют лечению доброкачественных дисплазий как предраковому заболеванию. Вероятность малигнизации во многом зависит от степени пролиферации клеток молочной железы. Так, при непролиферативной форме заболевания малигнизация встречается в 0,87% случаев, при дисплазии с умеренной пролиферацией — в 2,34%, при выраженной пролиферации — в 31,4% [3].

Основным фактором, усиливающим пролиферативную активность клеток молочной железы, считается увеличение уровня эстрогенов как в крови, так и самой ткани молочной железы. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия протоков молочной железы, тормозит апоптоз. Кроме того, наличие гормонального дисбаланса, который проявляется в виде относительной гипопрогестеронемии, усиливает пролиферативное влияние эстрогенов на ткань [2, 4].

Эстрогены активно связываются с рецепторами на мембранах аркуатного ядра, что вызывает уменьшение уровня дофамина, приводящее к гиперпролактинемии. Кроме того, выявлена прямая стимуляция секреции пролактина эстрогенами, активизирующими экспрессию гена, отвечающего за синтез пролактина. Повышение уровня пролактина влечет за собой увеличение числа эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что повышает пролактинсвязывающую способность альвеолярных клеток молочной железы и способствует их пролиферации [5].

Эстроген, попав в клетку, активирует эстрогеновый рецептор, что способствует его проникновению в ядро. Попав в ядро, этот комплекс стимулирует экспрессию эстрогензависимых генов. К ним относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), циклин-зависимая киназа (CDK), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и другие белки, повышающие чувствительность клеток молочной железы к пролиферации [5, 6].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста стимулирует опухолевый ангиогенез и является фактором выживаемости для незрелых опухолевых сосудов. При раке молочной железы гиперэкспрессия VEGF наблюдается в 58% случаев [7, 8].

Циркулирующие в кровотоке эстрогены неизбежно проходят через печень, где подвергаются метаболизму при участии цитохрома P450. В метаболизм эстрогенов вовлечены преимущественно три изоформы цитохрома P450 — CYP 1A2, CYP 1B1, CYP3A4. Первая катализирует присоединение гидрок-

ле эстрадиола (E1) и образует 2-гидроксипроизводное (2-OHE1), вторая изоформа — в положение 4 и 4-гидроксипроизводное (4-OHE1) и третья изоформа в положение 16 с образованием 16-альфа-гидроксипроизводного (16-альфа-OHE1). Было показано, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% — это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные) [7]. К тому же метаболиты эстрогенов обладают большей пролиферативной активностью, чем сам эстроген. 2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии фермента CYP1A1 в печени и других тканях, в наибольшем количестве они содержатся в ткани молочной железы. Эти метаболиты обладают слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола) и именно в связи с этим не оказывают пролиферативного действия на клетки. 16-гидроксиэстрогены — при участии цитохрома 3A4 образуется 16-альфа-OHE1. Митогенность этого метаболита в 8 раз выше таковой эстрадиола, так как 16-альфа-OHE1 может ковалентно и необратимо связываться с локусами эндоплазматической сети, наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающих белков. 4-гидроксиэстрон (4-OHE), являющийся другим метаболитом эстрогена, также как и 16-альфа-OHE1, обладает эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-гидроксиэстро-

Таблица 1

Индол-3-карбинол-содержащие БАДы			
БАД	Стелла	Эстровэл	Индинол
Индол-3-карбинол	100 мг	25 мг	90 мг

на может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток. Таким образом, увеличение продукции этих метаболитов рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и фактор развития некоторых злокачественных новообразований [17].

Поиск препаратов для лечения доброкачественных дисплазий молочной железы привел к разработке средств, содержащих индол-3-карбинол, снижающих пролиферативную активность эстроген-зависимых клеток и обладающих противоопухолевой активностью.

Характеристика индол-3-карбинол-содержащих БАДов

В лечении доброкачественных дисплазий молочной железы мы использовали три биологически активных добавки к пище, содержащих индол-3-карбинол: Стеллу, Индинол и Эстровел (табл. 1).

Стелла выпускается в виде трехцветных капсул по 400 мг. Капсула желтого цвета содержит 100 мг индол-3-карбинола, содержащегося в овощах семейства крестоцветных. Индол-3-карбинол обладает следующими эффектами:

- 1) стимулирует 2-гидрокси путь детоксикации эстрогенов;
- 2) модулирует рецепторы эстрогенов (антагонист альфа-рецепторов эстрогенов);
- 3) стимулирует апоптоз раковых клеток;
- 4) ингибирует ангиогенез опухоли;
- 5) антиоксидантным.

Капсула зеленого цвета содержит 60 мг эпигаллокатехин-3-галлата, содержащегося в зеленом чае. Эпигаллокатехин-3-галлат обладает следующими эффектами:

- 1) уменьшает выработку фермента ароматазы, способствующего превращению андрогенов в эстрогены;
- 2) избирательно уменьшает скорость роста сосудов в новообразованиях, то есть подавляет выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Капсула красного цвета содержит 60 мг изофлавонов сои (генистеина

и дзидзеина), которые обладают следующими эффектами:

- 1) стимулируют 2-гидроксилирование эстрогенов;
- 2) конкурентно связываются с рецепторами эстрогенов;
- 3) снижают секрецию 4-гидроксиэстрогенов;
- 4) повышают продукцию секс-связывающего глобулина.

Принимать Стеллу рекомендуют для нормализации обмена эстрогенов (восстановления нормального соотношения 2-гидроксиэстрогена и 16-альфа-гидроксиэстрогена и уменьшения выработки 4-гидроксиэстрогенов), для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы и уменьшения риска возникновения гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы, таких как миома, мастопатия, эндометриоз и в составе комплексной терапии последних. Рекомендуемые дозы: по 1 капсуле желтого цвета утром, 1 капсуле зеленого цвета днем и 1 капсуле красного цвета вечером — в течение 1 месяца. При необходимости прием можно продлить до 3–6 месяцев, 1–2 раза в год с равными интервалами [18].

Индинол выпускается в капсулах по 300 мг. Каждая капсула содержит 90 мг индол-3-карбинола и вспомогательные вещества, в том числе магния стеарат 3 мг.

Принимать Индинол следует для профилактики и в составе комплексного лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Также рекомендуется прием Индинола при сочетании доброкачественных дисплазий молочных желез с другими заболеваниями женской репродуктивной системы: эндометриозом, фибромиомой матки, гиперплазией эндометрия, дисплазией шейки матки, генитальном кондиломатозе.

Эстровел выпускается в таблетках по 500 мг. Он содержит индол-3-карбинол (25 мг в таблетке), экстракт цимифуги рацимоза (30 мг в таблетке), экстракт корня дикого ямса (50 мг), изофлавоны сои (25 мг), витамины В₆, Е, фолиевую кислоту и другие вспомогательные компоненты в небольших количествах.

Цимифуга рацимоза и корень дикого ямса с давних времен используются для лечения климактерических расстройств у женщин. Изофлавоны сои относятся к фитоэстрогенам и компенсируют негативные эффекты эстрогена при его избытке. Поэтому кроме терапевтического действия на ткань молочной железы Эстровел способствует нормализации нестабильного артериального давления, уменьшает интенсивность приступов головной боли, снижает частоту приливов у женщин с нейровегетативными расстройствами при климаксе. Рекомендуемая доза Эстровела по 1–2 таблетки в день в течение 2 месяцев.

Во многих городах России отсутствуют крупные маммологические центры. Выявление, диспансерное наблюдение и лечение больных с дисгормональной дисплазией молочной железы осуществляется участковыми акушерами-гинекологами. В свою очередь анализ амбулаторных карт диспансерной группы больных показал, что лечение заболеваний молочных желез проводится не всегда адекватно их объективному состоянию, изменениям на УЗИ и маммографии и наличию сопутствующей гинекологической патологии. Поэтому исследование в области применения индол-3-карбинол-содержащих БАДов помогут более рациональному лечению женщин с заболеваниями молочных желез.

Цель исследования: провести анализ эффективности лечения женщин различных возрастных групп с дисгормональной дисплазией молочных желез индол-3-карбинол-содержащими БАДами.

Пациенты и методы. Всего пролечено индол-3-карбинол-содержащими БАДами (в составе комплексной терапии) 192 женщины, состоящих на учете у маммолога с диагнозом «доброкачественная дисгормональная дисплазия молочных желез». Возраст пациенток от 17 до 56 лет. Длительность наблюдения у маммолога от 1 года до 19 лет. Всем больным выполняли УЗ-исследование молочных желез. Женщинам 40 лет и старше — УЗ-исследование и маммографию.

В 1-ю группу вошли 52 женщины в возрасте от 17 до 35 лет. Группа принимала Стеллу в течение 3 месяцев.

2-ю группу составили 103 пациентки в возрасте от 17 до 50 лет, получавшие Индинол. Пациенток репродуктивного возраста было 48, пременопаузального и климактерического возраста — 55.

В 3-ю группу вошли 37 женщин в возрасте от 50 до 56 лет, лечившихся Эстровелом.

Оценка результатов терапии включала анализ интенсивности боли в молочных железах, состояние структуры ткани молочной железы при осмотре и пальпации и изменение ткани молочной железы при УЗ-исследовании.

Оценку интенсивности боли проводили с помощью вербальной шкалы в баллах от 0 до 4:

- 0 баллов — нет боли;
- 1 балл — слабая боль;
- 2 балла — умеренная боль;
- 3 балла — сильная боль;
- 4 балла — нестерпимая боль.

Состояние ткани молочной железы оценивали по данным осмотра и пальпации в баллах от 0 до 6 [11]:

- 0 баллов — отсутствие патологического процесса;
- 1 балл — слабо выраженный диффузный фиброаденоматоз;
- 2 балла — умеренно выраженный диффузный фиброаденоматоз;
- 3 балла — выраженный диффузный кистозный или фиброзный фиброаденоматоз;

- 4 балла — резко выраженный диффузный кистозный или фиброзный фиброаденоматоз;
- 5 баллов — локализующийся фиброаденоматоз на фоне диффузного;
- 6 баллов — локализованный фиброаденоматоз на фоне диффузного.

Полученные результаты и их обсуждение

В 1-ю группу вошли женщины репродуктивного возраста. Все пациентки жаловались на сильные боли в молочных железах перед месячными за 7–10 дней (78%) или умеренные боли, не связанные с циклом (22%). При осмотре чаще встречались комкообразные уплотнения в молочных железах — 5 баллов (63%) и среднезернистые уплотнения — 4 балла (37%). В 80% случаев при осмотре ткань молочной железы плотная, набухшая. При УЗ-исследовании у всех женщин картина соответствовала смешанной (фиброзно-кистозной) форме мастопатии. Максимальные размеры кист 14,5 мм.

Женщинам 1-й группы назначали капсулы Стелла по 1 шт. 3 раза в день в течение 1 месяца (согласно инструкции и добровольной сертификации,

в переводе на индол-3-карбинол 100 мг). Данное лечение проводили в составе комплексной терапии, которое включало витамины и микроэлементы. При сильном болевом синдроме применяли крем Мастофит Эвалар местно 2 раза в день, 7–10 дней в месяц.

Все женщины лечение перенесли хорошо. Многие отметили современный цветовой дизайн таблеток, что повышало мотивацию больных к последовательному лечению. Улучшение состояния наступило у 72% женщин. Боли в молочных железах, как предменструальные, так и не связанные с циклом, уменьшились до слабо выраженных, хотя полностью болевой синдром не был купирован. 26% больных не отметили какого-либо значимого улучшения состояния. И 1 больная (2%) после лечения жаловалась на усиление боли в молочных железах перед месячными.

При осмотре улучшение состояния молочных желез отмечено у 86% женщин. Ткань молочной железы стала более мягкой и однородной (3–4 балла). Комкообразные уплотнения сохранились у 27% больных. При контрольном УЗИ каких-либо существенных изме-

НОВЕЙШАЯ ЗАПАТЕНТОВАННАЯ РАЗРАБОТКА В ОБЛАСТИ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

СТЕЛЛА реализует комплексный подход, воздействуя сразу на три пути метаболизма эстрогенов.



способствует образованию "хороших" метаболитов эстрогенов 2-OHE1

препятствует образованию "плохих" метаболитов эстрогенов 16 альфа-OHE1

препятствует образованию "опасных" метаболитов эстрогенов 4-OHE1

уменьшает риск возникновения мастопатии, миомы матки, эндометриоза

Индол-3-карбинол 100 мг УТРО

Эпигаллокатехин-3-галлат 60 мг ДЕНЬ

Изофлавоны сои 60 мг ВЕЧЕР

СТЕЛЛА

РАЗРАБОТАНО ПРИ УЧАСТИИ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

* Эффективность подтверждена клиническими исследованиями.

РЕКЛАМА. Не содержит ГМО. БАД. Не является лекарством. СРП № 77.99.23.3.У.7553.8.09

8-800-505-20-02
по России звонок бесплатный

www.stella-farma.ru

Таблица 2

Результаты применения индол-3-карбинол-содержащих БАДов у женщин с доброкачественными дисплазиями молочных желез

БАД	Доза индол-3-карбинола в сутки	Длительность приема	Улучшение состояния пациенток	Улучшение состояния молочных желез
Стелла Репродуктивный возраст	100 мг	1 мес	72 %	86 %
Индинол Репродуктивный возраст Пре- и климактерий	180 мг	3 мес	52% 61%	83% 64%
Эстровэл Пре- и климактерий	50 мг	3 мес	68%	62%

нений не отмечено: сохранялся фиброз ткани, размеры кист не уменьшились. Пациенткам рекомендовано продолжить курс до 3–6 месяцев.

Все женщины 2-й группы предъявляли жалобы на боли в молочных железах. Женщин репродуктивного возраста беспокоили боли перед месячными за 10–14 дней. Интенсивность боли пациентки характеризовали как умеренные (40%) и сильные (60%). При осмотре структура молочных желез плотnozернистая, неоднородная, что соответствовало 3–4 баллам (56%) и 5 баллам (44%). На УЗИ — у женщин репродуктивного возраста фиброзные изменения и кисты от 0,7 до 1,2 см. У женщин пре- и климактерического возраста при УЗИ и маммографическом исследовании отмечалась фиброзно-кистозная или фиброзная форма мастопатии с явлениями жировой инволюции.

При назначении Индинола предусматривались коррекция дозы и длительности лечения. В инструкции, прилагаемой к упаковке, рекомендуемая доза по 1 капсуле в день 2–3 недели. Но в литературе, посвященной лечению заболеваний молочной железы, применяемые дозы колеблются от 2 до 4 капсул в день с длительностью приема от 1 до 6 месяцев [9, 12–14]. Есть данные о зависимости применяемых доз от веса больной. Так, женщинам до 60 кг достаточно принимать по 1 капсуле 3 раза в день, а женщинам более 60 кг необходимо 2 капсулы 2 раза в день [14]. Но такое увеличение дозы и продолжительности приема требует дополнительных финансовых затрат, что ограничивает круг больных, которым можно назначить лечение.

Мы решили остановиться на средней дозе — по 300 мг (1 капсуле) 2 раза в день (в переводе на индол-3-карбинол 180 мг). При сильном болевом синдроме дополнительно назначали крем Мастофит Эвалар местно на молочные

железы 2 раза в день за 7–10 дней перед месячными.

Все пациентки прошли трехмесячный курс лечения. Аллергических реакций и побочных симптомов не наблюдалось. У 61% женщин репродуктивного возраста значительно уменьшился предменструальный болевой синдром до слабой боли за 3–5 дней до месячных. 52% женщин пре- и климактерического возраста отметили как уменьшение или исчезновение боли, так и уменьшение таких ощущений в молочных железах, как жжение, покалывание, зуд.

При осмотре молочных желез более мягкая и однородная структура ткани (2–3 балла) отмечалась у 83% женщин репродуктивного возраста и 64% женщин пре- и климактерического возраста. На контрольном УЗИ видимых положительных изменений у женщин той и другой возрастных групп не выявлено: кисты прежних размеров, фиброз в прежнем объеме.

По данным литературы максимальный эффект в лечении больных отмечается к 6-му месяцу. Исчезновение масталгии и мастодинии наблюдается у 70,4–90,5% больных [12–14]. Причем 100% эффективность лечения отмечена у больных с железистой мастопатией [15]. Улучшение маммографической картины у 33,7% больных наблюдается к 12-му месяцу после лечения [16]. Поэтому женщинам данной группы было рекомендовано продолжить лечение Индинолом.

Женщины 3-й группы предъявляли жалобы на сильные (35%) и умеренные (65%) боли в молочных железах и симптомы, характерные для климактерического синдрома: приливы, жар, сердцебиение, потливость. Больным назначили Эстровэл по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 месяцев (согласно инструкции и добровольной сертификации, в переводе на индол-3-карбинол 50 мг). При сильной боли в молоч-

ных железах местно использовали крем Мастофит Эвалар 2 раза в день за 7–10 дней перед месячными.

При осмотре молочные железы имели мелко- или среднезернистую структуру, плотноватую консистенцию (2–3 балла). При УЗИ — фиброзные изменения ткани молочной железы на фоне инволюции. На маммограммах получена аналогичная картина.

В имеющейся литературе, по применению Эстровела у женщин в период перименопаузы, отмечается хорошая переносимость и 100% эффективность в отношении нейровегетативных симптомов [17].

Во время лечения наших женщин из 37 человек у одной больной отмечено обострение хронического холецистопанкреатита. Эстровел пришлось отменить. Остальные 36 женщин лечение перенесли хорошо. После трех месяцев терапии 68% больных отметили улучшение самочувствия: уменьшились боли и неприятные ощущения в молочных железах. Сильные боли беспокоили только 8% больных. Нейровегетативные симптомы стали менее выраженными у 68% женщин, и 32% отметили исчезновение приливов и жара. При осмотре молочные железы стали более мягкими и однородными (1–2 балла) у 62% женщин (табл. 2). Но при контрольном УЗИ явной положительной динамики не выявлено.

Выводы

1. Индол-3-карбинол-содержащие БАДы обладают высокой эффективностью в комплексном лечении больных с доброкачественной дисгормональной дисплазией молочных желез.
2. Лечение индол-3-карбинол-содержащими БАДами хорошо переносится женщинами репродуктивного, пре-климактерического и климактерического возраста.
3. Улучшение субъективного состояния в виде уменьшения интенсивности и длительности боли в молочных железах отмечено у 61–78% женщин репродуктивного возраста и 52–68% женщин пре- и климактерического возраста. Улучшение объективных показателей в виде улучшения структуры ткани молочной железы отмечено у 83–86% женщин репродуктивного возраста и 62–64% женщин пре- и климактерического возраста.
4. Для достижения максимальной эффективности от терапии и положительной динамики объективного

состояния молочной железы по данным УЗИ и маммографии необходимо продолжать лечение (в составе комплексной терапии) индол-3-карбинол-содержащими БАДами до 6 месяцев. ■

Литература

1. *Летягин В. П., Высоцкая И. В., Ким Е. А., Погодина Е. М., Максимов К. В.* Фитотерапия диффузной фиброно-кистозной болезни. М.: АБВ-пресс, 2008. 28 с.
2. *Мустафин Ч. К., Кузнецова С. В.* Дисгормональные болезни молочной железы. Клиническое руководство / Под ред. Пинхосевича Е. Г. М., 2009. 126 с.
3. *Василевский А. В., Козловская Н. А., Илькевич А. Г.* и др. Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы: Пособие для студентов и врачей. Под ред. Л. А. Путьского, Ю. Л. Путьского. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2008. 336 с.
4. *Чистяков С. С., Сельчук В. Ю., Гребенникова О. П.* и др. Рак и доброкачественные опухоли молочной железы: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования. Под ред. С. С. Чистякова. М.: Авторская академия, 2009. 120 с.
5. *Гилязутдинов И. А., Хасханов Р. Ш.* Доброкачественные опухоли молочных желез: Руководство для врачей. Казань: Медлитература,

2007. 216 с.
6. *Высоцкая И. В.* Современные возможности терапии фиброно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2. С. 44–46.
7. *Возный Э. К., Белоногов А. В., Сатилов Е. Ф., Юргина О. В.* Рак молочной железы (современные подходы). Клиническая маммология. Тематический сборник. 1-е издание. М.: ООО «Фирма Стром», 2005. 181–189.
8. *Speirs V., Atkin S. L.* Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Ade-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumors // Br J Cancer. 1999. № 80 (5–6). 898–903.
9. *Киселев И. В., Ляшенко А. А.* Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М.: ЗАО «МираксФарма», 2008. 48 с.
10. *Сидоренко Л. Н.* Молочная железа. Как уберечь себя от рака. Книга для каждой женщины. СПб: Фолио-Пресс. 1998. 704 с.
11. *Рахимжанова Р. И., Сулейменова Е. В., Майер К. М., Соломонова А. М.* Опыт применения индинола при лечении различных форм мастопатии в Казахстане. Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии. Матер. 5 Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. М., 2007. 130–132.
12. *Рожкова Н. И., Меских Е. В.* Оценка эффектив-

ности препарата индинол при лечении различных форм мастопатии. Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии. Матер. 5 Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. М., 2007. 149–152.

13. *Рожкова Н. И., Бурдина Л. М., Сметник В. П.* и соавт. Комплексное аллопатическое и гомеопатическое лечение мастопатий // Вестник Российской ассоциации радиологов. 2009. № 1. 148–152.
14. *Зулькарнаева Э. Т., Хакимова Р. Х., Лапан Е. И., Благодетев И. Л.* Индинол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 50–54.
15. *Кулагина Н. В.* Терапия фиброно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 1. С. 40–43.
16. *Кульчавена Е. В., Брижатюк Е. В., Бреусов А. А.* Эффективность биологически активной добавки эстровел в комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом, в период перименопаузы // Акушерство и гинекология. 2009. № 3. С. 69–71.
17. *Bradlow H. L., Telang N. T., Sepkovic D. W.* et al. // J Endocrinol. 1996; 150: 259–265.
18. Информационное письмо РОАГ. М., 2009.

2012

20-21 сентября, Новосибирск

12-13 октября, Екатеринбург

7-9 ноября, Москва



Российское научное медицинское общество терапевтов

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
 телефон: (495) 518-26-70
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
 телефон: (495) 786-25-57
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные информационные партнеры:



МЕДИЦИНСКИЙ
ФАРМАТЕКА



МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК



Архив
внутренней
медицины

Теперь в «Крокус Экспо»!

130 лет со дня рождения Владимира Никитича Виноградова

Место растительных препаратов в лечении эректильной дисфункции

В. В. Борисов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: сексуальные расстройства, эректильная дисфункция, фитотерапия, биологически активные добавки, клиническая эффективность, безопасность, проблема дозирования, снижение уровня тестостерона, побочные эффекты.

По определению ВОЗ, здоровье — физическое, психическое и социальное благополучие. Здоровый образ жизни — профилактика болезней — задача медицины XXI века. Наряду с бесплодием сексуальные расстройства занимают важное место в структуре заболеваний человека. У мужчин ведущим является эректильная дисфункция (ЭД) — сохраняющаяся неспособность достижения и/или поддержания эрекции, достаточной для удовлетворительной сексуальной активности. В семье взаимоотношения супругов складываются из психологических, межличностных и сексуальных отношений. Без духовной близости не складывается интимная жизнь, а без гармоничных сексуальных отношений — нет полноценного брака, детей, что в конечном итоге ведет к тяжелому психологическому, социальным и демографическим последствиям. Чем мужчина здоровее психически и эмоционально, тем он здоровее физически. У мужчины сексуальные расстройства теснейшим образом связаны с соматическими заболеваниями второй половины жизни. Своевременная терапия и профилактика сексуальных расстройств способны опосредованно расширить возможности профилактики и своевременной терапии артериальной гипертензии, дислипидемии и атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности [1, 2].

По мнению американских ученых на основе исследований сексуальной активности 1000 мужчин 40–70 лет, на протяжении 16-летнего периода, было установлено, что мужчины, имеющие половые контакты 2 раза в неделю, на 45%

меньше подвержены сердечным заболеваниям, чем те, кто делает это реже 1 раза в месяц. Секс сжигает много калорий, помогает поддерживать «правильный» ритм сердца, будучи отличной формой кардиальных упражнений, сродни хорошей тренировке [3]. После полового акта организм вырабатывает эндорфины — «гормоны радости», что с биологической точки зрения подтверждает его аналогию с активными физическими упражнениями. Кроме того, мужчины, имеющие регулярный секс, чаще находятся в здоровых межличностных отношениях, что снижает стрессовость и оказывает им определенную социальную поддержку. Сексуальная активность может рассматриваться в качестве показателя потенциальных заболеваний сердца. Исследования показали, что регулярная интимная жизнь не только улучшает общее самочувствие, но и укрепляет иммунитет. Половые контакты один или два раза в неделю повышают уровень иммуноглобулина IgA, который способен уберечь от простудных и других инфекционных заболеваний. Это далеко не полное обоснование необходимости сохранения сексуальной функции для мужчины любого возраста.

Наиболее часто начало проявлений мужских сексуальных расстройств, и прежде всего ЭД, совпадает с возрастом 35–40 лет, когда начинается постепенное возрастное снижение уровня тестостерона. По сводной статистике мужчины старше 45 лет уже имеют сексуальные расстройства в 40% [4]. Сознывая, что теперь он не «настоящий», мужчина начинает собирать информацию в аптеках, настойчиво читает информацию в интернете, прислушивается к мужским разговорам о сексе, решает приобрести средство для лечения ЭД — самое простое, натуральное, недорогое. Привлекательность растительных препаратов для лечения ЭД — близость к средствам «традиционной» народной медицины, происхождение из растительного сырья, якобы не обла-

дающего «токсичностью» химического вещества, рекламируемое «многогранное» действие, относительно невысокая цена и, бесспорно, порой весьма навязчивая «агрессивная» рекламная политика производителей. И вот здесь мужчина попадает в своеобразную ловушку.

Данные опроса 100 мужчин 45–55 лет в России: 70% мужчин желают улучшить свои сексуальные возможности, но способны обсуждать свою сексуальную активность с врачом лишь 10%.

Согласно Американским и Европейским рекомендациям по лечению ЭД, препаратами выбора являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) — Виагра и другие, эффективность которых достигает 80% [5]. Растительные препараты и биологически активные добавки к пище (БАД) не входят в Американские и Европейские рекомендации по лечению ЭД. Вот примерный список компонентов растительных препаратов и БАДов: корень женьшеня, морской конек, китайский лимонник, корни куркулиги орхидеевидного, трава цистанхе солончаковая, семена лука клубневидного, плоды бархата амурского, корни акантопанакса колючего, трава горянки крупноцветной, гриб кордицепс китайский, листья гинкго двулопастного, кора йохимбе, панты оленя, дреза китайская, эвкоммия вязолистная, гриб линчжи и многое другое...

Все эти средства, порой в различных комбинациях и дозировках, издавна применялись для улучшения мужских сексуальных способностей, однако, как показывает история нашей специальности, как правило, никаких кардинальных успехов не достигали. Появление высокоэффективных и безопасных ингибиторов ФДЭ-5, в первую очередь Виагры, повлекло за собой не только осязаемый успех в лечении ЭД, многочисленные научные исследования по ее этиологии и патогенезу, но и всколыхнуло интерес широкого круга «мужской обще-

ственности» к проблеме совершенствования своих сексуальных способностей. Тем не менее, по результатам опроса, в России у 21% мужчин отмечается ухудшение сексуальных способностей (около 7 млн чел.), но собираются обратиться к специалисту не более 3% из них из-за стеснения, недоверия к специалистам, нежелания обсуждать эту интимную проблему, непонимания сексуальной партнерши, дефицита времени и других причин. С учетом этих обстоятельств мужчина оказывается в плену недобросовестных рекламных рекомендаций производителей тех самых старых растительных и комбинированных средств, которые раньше существенно не помогали, а теперь в новых комбинациях, с новыми названиями, в новой упаковке навязчиво рекламируются через сомнительные радио- и телепередачи, интернет и сетевой маркетинг, выдаются как новые «панацеи», восстанавливающие сексуальные способности. Характерными особенностями такого рода растительных средств и БАДов являются слабое действие, необходимость длительного (курсового) и/или постоянного приема, значительное количество неблагоприятных побочных эффектов, порой скрывааемых распространителями.

Любой растительный лечебный препарат может быть зарегистрирован Министерством здравоохранения как лекарственное средство. Для этого необходимы значительные средства и определенное, порой весьма продолжительное время. Для регистрации в Министерстве пищевой промышленности по такому препарату необходимы документы (рис.), в основном подтверждающие, что это средство не ядовито и может употребляться в пищу, и тогда после получения результатов простых токсикологических тестов его регистрируют как БАД. Стимулов к проведению развернутых клинических исследований при этом не появляется. Поэтому сегодня для некоторых растительных препаратов понятия «лекарство» и «БАД» весьма относительны и означают вовсе не их сущность, а путь на аптечный рынок.

Фитотерапия сегодня имеет своеобразную проблему дозирования. Если лекарства химической природы при назначении требуют от врача умелого балансирования между эффективной лечебной дозой и нежелательными побочными явлениями, то для растительных средств имеется реальная возможность широкого выбора дозы, поскольку они реже обладают токсическими свойствами при значительной дозировке. Не менее важной



Рис. Схема регистрации препаратов

проблемой современной фитотерапии является отсутствие четкой стандартизации, поскольку сравнение различных препаратов (торговых марок разных производителей), получаемых из одного и того же агента, проблематично из-за различий источников сырья, способов и процессов экстракции, отсутствия уверенности, что активный компонент экстракта в адекватных количествах попадает в конечный продукт процесса, отличий в различных партиях препарата.

Количество зарегистрированных БАДов по разным данным превысило 80 тысяч. БАДы разной направленности не сходят с телерекламы. С телеэкрана можно понять, что проблем лечения не существует — есть «нелекарства» от всего, в том числе и от мужских сексуальных расстройств. Кто по-настоящему, с помощью клинических исследований оценил эти бесчисленные БАДы? Следует подчеркнуть, что большинство исследований по эффективности и безопасности этих средств основаны на животных моделях. А как они себя поведут при исследованиях на людях, не известно.

С нашей точки зрения, оценка места растительных препаратов и БАДов в терапии больных ЭД должна быть следующей. Эти препараты не включены в клинические рекомендации по терапии ЭД. С учетом опубликованных инструкций к каждому препарату эффективность порой весьма неконкретна (улучшает, помогает, предотвращает, улучшает функцию органов и пр.), без конкретизации даже общего позитивного результата хотя бы в процентах. В связи с отсутствием клинических исследо-

ваний препаратов их эффективность и безопасность остаются недоказанными [6]. Необходимость длительного ежедневного курсового приема на протяжении 3–6 месяцев подтверждает слабое и, порой, сомнительное действие. Такие побочные эффекты, как артериальная гипертензия, неблагоприятные изменения липидно-стероидного обмена, ограничения у больных с избыточным весом, нарушения возбужденности и сна, существенно ограничивают применение этих средств. ■

Литература

1. Борисов В. В., Калинин С. Ю. Эректильная дисфункция при соматических заболеваниях // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2007, 3, 28.
2. Борисов В. В. Потребности коррекции сексуальных расстройств у мужчин. В сб.: Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний. Сборник научных трудов под ред. д.м.н. профессора А. И. Неймарка. Барнаул, 2011, 230.
3. Haffner S. M. The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease // American Journal of Cardiology. 2006, 97, 2 SUPPL. 1, 3 A-11 A.
4. Борисов В. В., Калинин С. Ю., Шилов Е. М., Новикова М. С., Тишова Ю. А. Возрастной андрогенный дефицит: реальность и перспективы // Врач. 2007, 2, 28.
5. Борисов В. В. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, сексуальные привычки мужчин и приверженность терапии // Фарматека. 2011, 6, 51.
6. Максимов В. А., Ходырева Л. А., Дударева А. А., Москалев Н. Г., Мартюв А. Г. Применение растительных препаратов в лечении заболеваний мочеполовых органов у мужчин // Методические рекомендации. М., 2010, № 31.

Статины и сахарный диабет: незнание — не аргумент

Ан. А. Александров*, **, доктор медицинских наук, профессор

М. Н. Ядрихинская*, кандидат медицинских наук

С. С. Кухаренко*, кандидат медицинских наук

О. А. Шацкая*, кандидат медицинских наук

И. И. Чукаева**, доктор медицинских наук, профессор

*ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России,

**ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гиполипидемическая терапия, статины, рабдомиолиз, углеводный обмен, толерантность к глюкозе, профилактика осложнений, липофильность, холестерин, экстрапеченочные ткани, инсулинорезистентность.

*Незнание — не аргумент.
Спиноза*

Назначение статинов при сахарном диабете (СД) 2-го типа является одним из основополагающих принципов современной антидиабетической терапии. Ее очевидная польза, выражающаяся в снижении сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности при применении статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2-го типа многократно доказана и не вызывает каких-либо серьезных сомнений. Вполне естественно, что отдельные статины различаются между собой по эффективности воздействия на частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

Именно статины рассматриваются как средства первого выбора при гиполипидемической терапии у больных СД 2-го типа в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации исследования диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) [1] и в Алгоритмах лечения сахарного диабета Российской диабетической ассоциации [2]. Российские рекомендации Всероссийского научного общества кар-



Рис. 1. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении статинов

диологов (ВНОК) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр, 2009 год) в целом не противоречат вышеуказанным рекомендациям, но в главе 12.1.4.1. «Предостережения и противопоказания к назначению статинов» отмечают, что «статины назначают с осторожностью лицам с ... неконтролируемым СД и ...» [3]. Загадочная фраза. Неясно, что имеют в виду авторы под неконтролируемым диабетом и почему при этом статины должны назначаться с осторож-

ностью и в чем эта осторожность должна проявляться.

И в то же время постоянно подчеркивается, что частота назначений статинов лицам, имеющим показания к их применению, далека от идеальной. При этом применяемые дозы статинов зачастую слишком малы, чтобы обеспечить достижение целевых уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, рекомендуемых для больных СД 2-го типа [2].

В связи с этим по мнению большинства экспертов необходимо всеми

Таблица 1

Эффективность статинов в различных дозировках в отношении снижения уровня холестерина ЛПНП по сравнению с соответствующими базовыми показателями (после 6 недель терапии)

Суточная доза	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Правастатин	-20%	-24%	-34%	–
Симвастатин	-28%	-35%	-41%	-46%
Аторвастатин	-38%	-43%	-48%	-51%
Розувастатин	-45%	-52%	-55%	–

Таблица 2

Химические свойства статинов

Статины	Химический класс	Липофильность	Разновидность синтеза
Ловастатин	Дериват мевинной кислоты, эфир	Да	Производится путем ферментации <i>Aspergillus terreus</i>
Правастатин	Дериват нафтален-гептановой кислоты, натриевая соль	Нет	Близок по химической структуре к ловастатину и симвастатину
Симвастатин	Дериват мевинной кислоты, эфир	Да	Метилловый аналог ловастатина
Флувастатин	Дериват гептановой кислоты, натриевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Аторвастатин	Дериват пиролл-гептановой кислоты, кальциевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Церивастатин	Дериват пиридинил-гептановой кислоты, натриевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Розувастатин	Дериват пиримидинил-гептановой кислоты, кальциевая соль	Нет	Полностью синтетическое средство
Питавастатин	Дериват хинолил-гептановой кислоты	?	Полностью синтетическое средство

средствами способствовать увеличению частоты применения статинов и повышению используемых доз для достижения целевых уровней липидов крови.

Многолетний клинический опыт применения статинов показал, что степень снижения липидов в крови в значительной мере зависит от дозы применяемого лекарственного средства (табл. 1) [4] и от конкретного типа применяемого статина (табл. 2).

В результате применение высоких и максимальных доз статинов стало достаточно популярным средством для достижения целевых уровней липидов крови, в том числе у больных СД 2-го типа.

Доказательства, полученные в результате клинических исследований, создали статинам общепринятую репутацию эффективных и безопасных гиполлипидемических препаратов, несмотря на наличие таких побочных эффектов, как повышение печеночных ферментов и явления рабдомиолиза.

Повышенная частота фатального рабдомиолиза, обнаруженная при применении церивастатина по сравнению с другими статинами, продемонстриро-

вала очевидный факт того, что клиническая эффективность и безопасность не одинакова у различных препаратов, относящихся к классу статинов [5]. Совсем недавно официально было отмечено и повышение нежелательных побочных явлений при применении высоких доз симвастатина. В июне 2011 года в США Управление по контролю качества продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало ограничить использование симвастатина в дозе 80 мг в сутки в связи с риском повреждения мышечных тканей (миопатии и рабдомиолиза). Были пропорционально снижены (на 50% и более) максимальные безопасные дозы симвастатина при его применении с лекарственными средствами, способными увеличить сывороточные концентрации статина (вследствие лекарственного взаимодействия).

Оказалось, однако, что рабдомиолиз не единственный побочный эффект статинов, который необходимо учитывать при выборе препаратов этой группы, особенно у лиц с наличием СД или высокого риска его развития.

Последние несколько лет стали достаточно настойчиво обсуждаться случаи неблагоприятного воздействия статинов на показатели углеводного обмена как у больных СД, так у лиц, не страдающих ранее этим заболеванием. При этом наиболее часто их связывают с использованием аторвастатина.

Уже экспериментальные данные отметили особое влияние аторвастатина на показатели углеводного обмена [6]. Было обнаружено, что введение аторвастатина в течение 6 месяцев крысам с стрептозоцин-индуцированным диабетом значительно ухудшает у них показатели перорального глюкозотолерантного теста.

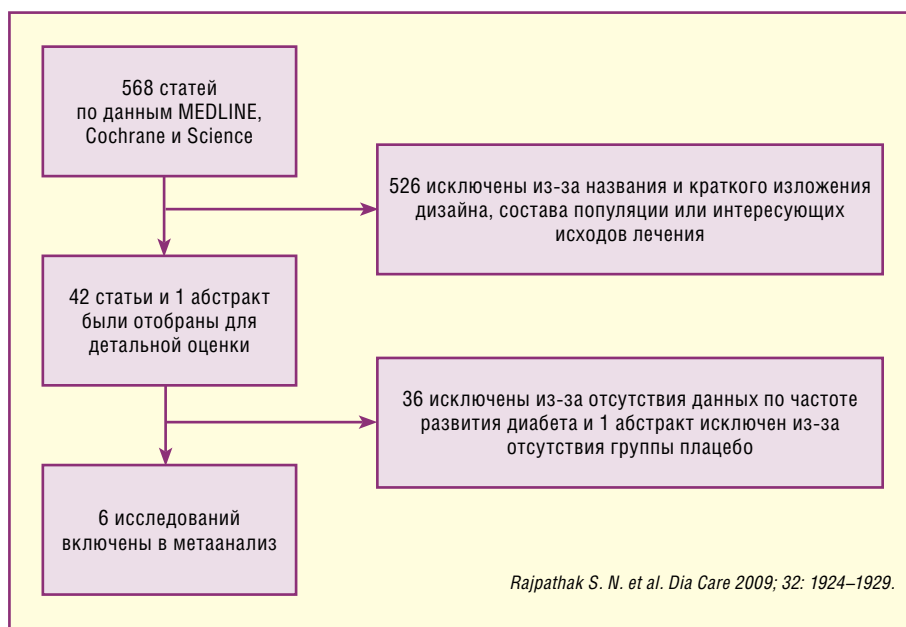
Клинические результаты применения аторвастатина при этом оказались достаточно не однородными.

В 2003 году, сразу же после начала клинического применения аторвастатина, независимые группы японских исследователей описали случаи декомпенсации СД при применении этого препарата [7]. По крайней мере восемь подобных клинических случаев были доложены на медицинских выступлениях в Японии [8]. Был описан также случай СД, который развился после приема аторвастатина [9]. Тогда возникшая гипергликемия была купирована при применении инсулина и отмены аторвастатина, однако гипергликемия вновь появилась при применении правастатина.

Другая группа японских исследователей оценила 3-месячное влияние аторвастатина в дозе 10 мг/сут на показатели углеводного обмена у 76 больных СД 2-го типа [10]. По данным этих исследователей у больных, получавших аторвастатин, случайный уровень глюкозы крови возрос со 147 ± 50 мг/дл до 177 ± 70 мг/дл. Соответственно изменения концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови при приеме аторвастатина составили с $6,8 \pm 0,9\%$ до $7,2 \pm 1,1\%$. Отмеченное повышение показателей было статистически достоверным.

В исследовании J-CLAS (1999) [11], оценивавшем влияние аторвастатина в дозе 5–20 мг/сут на показатели углеводного обмена у 287 больных с уровнем холестерина > 220 мг/дл было отмечено нарастание повышения уровня глюкозы в крови выше нормы, особенно в первый год проведения терапии. При этом было отмечено также повышение уровня HbA_{1c} в крови.

В 2010 году были опубликованы данные рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, в котором оценивалось влияние 2-месячной



Rajpathak S. N. et al. *Dia Care* 2009; 32: 1924–1929.

Рис. 2. Схема отбора анализируемых статей

терапии atorvastатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут на уровень инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, липопротеинов и апопротеина В в плазме крови по сравнению с плацебо у больных с гиперхолестеринемией [12].

Аторвастатин в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут значительно снижал уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (на 39%, 47%, 52% и 56% соответственно) и уровень аполипопротеина В (на 33%, 37%, 42% и 46% соответственно) как по сравнению с исходным уровнем (все $p < 0,001$), так и по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). При этом аторвастатин в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут достоверно повышал тощаковый уровень инсулина плазмы (средние изменения: 25%, 42%, 31% и 45% соответственно) и уровень HbA_{1c} (2%, 5%, 5% и 5% соответственно) по сравнению с исходным уровнем (все $p < 0,05$) или плацебо ($p = 0,0009$ для инсулина и $p = 0,008$ для HbA_{1c}). Кроме того, аторвастатин в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут снижал чувствительность к инсулину (1%, 3%, 3% и 4% соответственно) по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,312$, $p = 0,008$, $p < 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно) или с плацебо ($p = 0,033$).

Таким образом, несмотря на прекрасное снижение уровня холестерина ЛПНП и аполипопротеина В, терапия аторвастатином повышала тощаковый уровень инсулина и гликированного гемоглобина на фоне повышения инсулинорезистентности и нарастания случайной гликемии у больных с гиперхолестеринемией.

Было отмечено также, что применение аторвастатина у больных, перенесших трансплантацию почек, может ухудшить их показатели углеводного обмена и способствовать развитию посттрансплантационного СД [13].

Необходимо отметить, что не все исследователи обнаруживали ухудшение углеводного обмена на фоне применения аторвастатина.

Анализируя 11 опубликованных исследований, в которых приведены результаты влияния на глюкозу и HbA_{1c} в крови после применения статинов у больных СД [8] авторы обнаружили относительно разнородные результаты.

В 9 из этих исследований был использован аторвастатин, причем в 8 исследованиях — в дозе от 5 до 10 мг/сут. Исследования включали небольшое количество больных от 14 до 180 человек. Все исследования были достаточно кратковременными, и только одно из них продолжалось в течение 1 года.

Анализируя подобный материал, авторы не смогли отметить существенно влияния аторвастатина на глюкозу и HbA_{1c} в крови.

Ряд европейских исследователей также не всегда могли обнаружить статистически значимые сдвиги углеводного обмена при применении аторвастатина. Так, при оценке в течение 3,3 года влияния небольших доз аторвастатина (10 мг/сут) по сравнению с плацебо на показатели углеводного обмена у 10305 больных артериальной гипертензией в исследовании ASCOT-LLA [14] не было отмечено различий в частоте развития СД между

группами сравнения. Индекс риска для аторвастатина по сравнению с плацебо составлял 1,15 (95% доверительный интервал от 0,91 до 1,44).

Применение такой же небольшой суточной дозы аторвастатина в течение 4 лет у больных СД 2-го типа также не выявило, по сравнению с плацебо, какого-либо неблагоприятного воздействия на течение диабета (CARDS, 2004) [15].

Тем не менее в рекомендациях, вкладываемых в упаковки аторвастатина в Японии, упоминается о его неблагоприятном воздействии на толерантность к глюкозе по сравнению с другими статинами [10].

Признание существования подобного рода клинической проблемы привело к проведению специализированных исследований.

В 2009 году рядом американских исследователей [16] был проведен обширный и очень тщательно систематизированный метаанализ, посвященный влиянию статинов на показатели углеводного обмена.

Он основывался на данных MEDLINE и баз данных Cochrane для рандомизированных клинических исследований, использующих такие ключевые слова, как сахарный диабет, статины, ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, правастатин, аторвастатин, ловастатин, симвастатин, церивастатин, розувастатин и флувастатин.

Для повышения чувствительности исследования работы, отвечающие соответствующим требованиям, были перекрестно проверены с помощью индекса научного цитирования (SCI). Были просмотрены также свеженпечатанные материалы национальных и международных конгрессов, встреч и конференций. К тому же были проанализированы источники информации из Интернета. Исследователи также связывались с экспертами в изучаемой области. В случаях обнаружения подходящих клинических исследований статинов, не публиковавшихся в своих материалах данных о развитии диабета, исследователи непосредственно уточняли эти вопросы с соответствующими авторами.

Таким образом, данный метаанализ включил в себя все рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования, которые описывали результаты частоты возникновения СД 2-го типа при наблюдении за больными.

Для создания генеральной статистики включались исследования как по первичной, так и по вторичной сердечно-

сосудистой профилактики, но исключались данные регистров и другие нерандомизированные исследования, а также исследования с лицами, ранее страдавшими СД, или в которых один статин сравнивался с другим. Кроме того, исключались работы, где одно липидснижающее средство заменялось на другое или добавлялось к статинам. Исследования, анализировавшие роль статинов на неклинические исходы, в которых данные о диабете присутствовали, в анализ не включались, как и исследования, посвященные специализированным некардиоваскулярным популяциям.

Главной целью исследования было выяснение вопроса о частоте вновь развивающегося диабета при применении статинов. В связи с тем, что эта формулировка диагноза не была унифицирована, отдельно оговаривались различные интерпретации в каждом случае. Допускалось использование выражения «вновь развившийся СД по данным врача или больного».

В результате 6 клинических исследований отвечали всем критериям включения (рис. 2). Количество больных в них составило 57 593 рандомизированных

пациента (с применением статинов — 28 842 и на плацебо — 28 751).

Три исследования (WOSCOPS, ASCOT и JUPITER) представляли из себя работы, направленные на первичное предотвращение сердечно-сосудистых осложнений. Остальные три исследования (The Heart Protection Study [HPS]; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease [LIPID] и The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure [CORONA]) были связаны со вторичной профилактикой сердечно-сосудистых осложнений.

Первичный анализ этих исследований показал, что применение статинов снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний от 8% до 44%.

Всего в 6 исследованиях было зафиксировано развитие 2082 случая сахарного диабета. В 4 из этих исследований не было обнаружено взаимосвязи между статинами и риском диабета, в одном (WOSCOPS) [17] отмечался статистически значимый протективный эффект статинов в отношении диабета (RR 0,70 [95% CI 0,5–0,99]; $p = 0,042$) и в одном (JUPITER) отмечалась значительная положительная связь между приемом статина и разви-

тием СД (1,25 [1,05–1,49]; $p = 0,01$). При совместном анализе всех включенных 6 исследований была обнаружена существенная гетерогенность материала, связанная в первую очередь с результатами WOSCOPS.

В то же время при исключении из анализа данных WOSCOPS, оставшиеся 5 исследований продемонстрировали отсутствие достоверной гетерогенности включенного материала и выявили небольшую, но статистически значимую связь нарастания частоты СД при назначении статинов, независимо от их вида и употребляемой дозы.

Через год, в 2010 году, был опубликован еще один метаанализ 13 клинических исследований, включающий более 90000 участников, среди которых было 4275 больных СД 2-го типа. 2226 из них в течение 4 лет получали статины, а 2052 — не получали препаратов данной группы. Оказалось, что риск развития впервые выявленного диабета при получении статинов особенно выражен в пожилой группе больных. Риск этот абсолютно реален, но относительно невысок. Так, один дополнительный случай заболевания СД 2-го типа за 4 года приема статинов развивается



ВОСЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

**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.liverru

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – **Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели.**

Гастронеделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2012 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 и эндоскопии, курс последипломного обучения.

Перед Неделей **5–7 октября 2012 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов. В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Вход на научные заседания Гастронедели **свободный.**

Таблица 3

Розувастатин в стандартах и рекомендациях		
№	Название формуляра	Дата принятия
1	Стандарт медицинской помощи больным со стабильной стенокардией	Приложение к приказу МЗиСР № 551 от 06.09.2005
2	Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда	Приложение к приказу МЗиСР № 548 от 06.09.2005
3	Стандарт медицинской помощи больным с ревматическими болезнями митрального клапана	Приложение к приказу МЗиСР № 586 от 19.09.2005
4	Стандарт медицинской помощи больным с ревматическими болезнями аортального клапана	Приложение к приказу МЗиСР № 607 от 28.09.2005
5	Стандарт медицинской помощи больным с ревматическими болезнями трехстворчатого клапана	Приложение к приказу МЗиСР № 605 от 28.09.2005
6	Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК. IV пересмотр	2009

при лечении 255 больных, не страдающих исходно подобной патологией [18].

Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение о том, что наряду с протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистых осложнений статины могут влиять на нормальный обмен углеводов [8].

При этом, сравнивая различные статины между собой по степени воздействия на показатели углеводного обмена, были обнаружены следующие факты.

В крупномасштабном рандомизированном контролируемом исследовании PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation in Myocardial Infarction) [20], проведенном в 2004 году на ежегодном съезде Американской ассоциации сердца (The American Heart Association), было впервые проведено сравнение влияния на показатели гликемического контроля двух статинов — аторвастатина и правастатина. Исследование включало в себя 4162 больных с острым коронарным синдромом, которые были рандомизированы для получения интенсивной липидснижающей терапии в виде 80 мг/сут аторвастатина или 40 мг/сут правастатина.

По сравнению с лицами, получавшими правастатин, больные на терапии аторвастатином имели более высокий риск увеличения $HbA_{1c} > 6,0\%$ при исходном $HbA_{1c} < 6,0\%$ вне зависимости от отсутствия или наличия СД; суммарный риск составлял 1,84 (95% доверительный интервал 1,52–2,22). Это могло указывать на то, что аторвастатин увеличивает риск нарушений углеводного обмена больше, чем правастатин.

К схожим выводам пришел и ряд других исследователей. Так, сравнивая влияние аторвастатина и правастатина в течение 3 месяцев на показатели глюкозы

и HbA_{1c} у 67 больных СД 2-го типа, Osaki et al. [21] обнаружили достоверно более частое их повышение у лиц, находящихся на терапии аторвастатином. По сути, аналогичные результаты были получены и в исследовании Takano et al. 2006 года [10].

Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение о том, что степень влияния статинов на показатели углеводного обмена связана с их гидро- и липофильностью [8].

Большинство статинов (ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин) относятся к группе липофильных, т.е. гидрофобных веществ. Правастатин — это гидрофильный статин; розувастатин — статин, обладающий очень низкой степенью липофильности, по сути гидрофильное вещество.

Как липофильные, так и гидрофильные статины могут проникать через внешнюю мембрану гепатоцитов, содержащую специфические транспортеры для них, и подавлять активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, снижая синтез холестерина в печеночных клетках [22, 23].

В то же время гидрофильные статины не в состоянии проникать через другие мембраны экстрапеченочных тканей, тогда как липофильные статины это могут сделать достаточно легко. В результате аторвастатин и правастатин одинаково эффективны в снижении концентрации холестерина в крови и по-разному воздействуют на экстрапеченочные ткани. В результате, как оказалось [24], липофильные статины имеют возможность оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии транспортера глюкозы через мембрану клетки ГЛЮТ-

4 и десрегулируя ГЛЮТ-1 в жировой ткани. Это приводит к снижению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетку и снижению чувствительности к инсулину, что может способствовать возникновению нарушений толерантности к глюкозе.

Возможно также, что инсулинорезистентность, связанная со статинами, может привести к угнетению биосинтеза изопреноида, промежуточного продукта в создании холестерина. Более того, в добавок к инсулинорезистентности статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуя на бета-клетки поджелудочной железы путем угнетения глюкозостимулируемого увеличения свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона. Показано однако, что снижение секреции инсулина происходит в основном при применении высоких доз липофильных, но не гидрофильных статинов по механизму угнетения гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы или цитотоксичности.

Еще одна возможность обострения диабета при применении статинов связана с их воздействием на лиц с высоким риском развития диабета. Так, в исследовании JUPITER 77% лиц, у которых развился диабет под воздействием статинов, ранее имели нарушенную толерантность к глюкозе. Подобные наблюдения о большей подверженности больных СД повреждающему воздействию на углеводный обмен статинов продемонстрированы на большом количестве наблюдений [25].

Безусловно, статины и СД требуют дальнейших углубленных исследований. Ясно одно: статины достоверно уменьшают сердечно-сосудистые осложнения СД 2-го типа. Безусловно, при их применении необходимо стремиться достигнуть целевых параметров липидемии. Конечно, холестерин ЛПНП должен быть менее 100 мг/дл, а при наличии ИБС — менее 70 мг/дл. Положительный эффект очевиден! Только не забывайте контролировать глюкозу крови.

И помните: у пожилых людей, женщин и у лиц с высоким риском развития СД 2-го типа специфическая осторожность при применении статинов крайне необходима.

И, наконец, старайтесь использовать гидрофильные статины: правастатин и розувастатин. В настоящее время они выглядят самыми безопасными в отношении возможной десрегуляции углеводного обмена, особенно при СД.

Существующие официальные российские нормативные медицинские документы дают практическим врачам для этого все необходимые возможности (табл. 3).

Можно надеяться, что широкое использование розувастатина у лиц с СД оправдает надежды на эффективное и безопасное использование статинов без существенного повышения риска усугубления нарушений углеводного обмена у них. ■

Литература

- Standards of Medical Care in Diabetes-2010. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. Vol. 33, suppl. 1, 2010, S11-S61.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Издание 4-е, доп. М., 2009.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). М., 2009.
- Задвионченко В. С., Шахрай Н. Б. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина // *PMЖ*. 2011, т. 19, № 12.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Bohm M., Cleland J. G., Cornel J. H., Dunselman P., Fonseca C., Goudev A., Grande P., Gullestad L., Hjalmarson A., Hradec J., Janosi A., Kamensky G., Komajda M., Korewicki J., Kuusi T., Mach F., Mareev V., McMurray J. J., Ranjith N., Schaufelberger M., Vanhaecke J., van Veldhuisen D. J., Waagstein F., Wedel H., Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N Engl J Med*. 2007; 357: 2248–2261.
- Kanda M., Satoh K., Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Glucose Tolerance in Diabetic Rats Mildly Induced by Streptozotocin // *Biol Pharm Bull*. 2003; 26: 1681–1684.
- Murakami T., Mizuno K. Two patients whose diabetes mellitus deteriorated after the administration of atorvastatin and for whom intensive insulin therapy was instituted // *J Cardiol*. 2003; 42: Suppl. 1: 455.
- Sasaki J., Iwashita M., Kono S., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism // *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13: 123–129.
- Ohmura C., Watada H., Hirose T., Tanaka Y., Kawamori R. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins // *Endocr J*. 2005; 52: 369–372.
- Takano T., Yamakawa T., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Influences of Statins on Glucose Tolerance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *J Atheroscler thromb*. 2006; 13: 95–100.
- Japan Cholesterol Lowering Atorvastatin Study (J-CLAS) Group: Report of the study: Long-term evaluation for efficacy and safety of new HMG-CoA reductase inhibitor CI-981 in Japanese hypercholesterolemia patients. A 52-week open label study (in Japanese) // *Prog Med*. 1999; 19: 2123–2160.
- Koh K. K., Quon M. J., Han S. H., Lee Y., Kim S. J., Shin E. K. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients // *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1209–1216.
- Nacasch N., Korzets Z. Worsening of hyperglycemia due to atorvastatin in renal transplant patients // *NDT Plus*. 2009, 2: 392–394.
- Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kueldsen S. E., Kristinsson A., McInnes G. T., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. 2003; 361: 1149–1158.
- Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N., Hitman G. A., Neil H. A. W., Livingstone S. J., Thomason M. J., Mackness M. I., Charlton-Menys V., Fuller J. H. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. 2004; 364: 685–696.
- Rajpathak S. N., Kumbhani D. J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P. M. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care*. 2009, vol. 32, № 10, 1924–1929.
- Freeman D. J., Norrie J., Sattar N., Neely R. D. G., Cobbe S. M., Ford I., Isles C., Lorimer A. R., Macfarlane P. W., McKillop J. H., Packard C. J., Shepherd J., Gaw A. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus. Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation*. 2001; 103: 357–362.
- Sattar N. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // *Lancet*. 2010, Feb 27; 375 (9716): 735–742.
- Schneider D. Statin Medications and New Onset Diabetes. Posted September 9, 2011, www.betacelldiabetes.org/expertblog.
- Sabatine M. S., Wiviott S. D., Morrow D. A., McCabe C. H., Canon C. P. High dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 Substudy // *Circulation*. 2004; 110 (Suppl 1): S834.
- Osaki F., Ikeda S., Suehiro T., Ota K., Ui K., Kunon Y., Hashimoto K. Effect of statins on glucose metabolism (in Japanese, with title translated by the authors) // *Jpn J Clin Exp Med*. 2005; 82: 359–363.
- Ichihara K., Satoh K. Disparity between angiographic regression and clinical event rates with hydrophobic statins // *Lancet*. 2002; 359: 2195–2198.
- Yamazaki M., Suzuki H., Hanano M., Tokui T., Kamai T., Sugiyama Y. Sodium-independent multispecific anion transporter mediates active transport of pravastatin into rat liver // *Am J Physiol*. 1993; 264: 36–44.
- Takaguri A., Satoh K., Itagaki M., Tokumitsu Y., Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Signal Transduction related to Glucose Uptake in 3 T3 L1 Adipocytes // *J Pharmacol Sci*. 2008, 107, 80–89.
- Sukhija R., Prayaga S., Marashdeh M., Bursac Z., Kakar P., Bansal D., Sachdeva R., Kesan S. H., Mehta J. L. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients // *J Investig Med*. 2009, Mar; 57 (3): 495–499.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС
**ПРОСТУДА
И ГРИПП
2013**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

3 – 5 ОКТЯБРЯ
МОСКВА 2012 ГОДА

В преддверии Конгресса, намеченного на осень 2013 года, 03 – 05 октября 2012 года состоится Научно-Практическая конференция «Простуда и Грипп»

г. Москва
Деловой центр «Амбер Плаза»
ул. Краснопролетарская, 36

Регистрация на сайте
www.prostudaigripp.com

Конгресс и Конференция будут проводиться при поддержке Национального научного общества инфекционистов (www.nnoi.ru), и Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций (www.virinfo.ru).

Технический организатор: ООО «Алмед»

Дополнительная информация на сайте: www.prostudaigripp.com

По вопросам участия в Конференции:
Тел. / Факс: +7 (499) 264 22 88
E-mail: info@prostudaigripp.com

В рамках Конференции состоится специализированная медицинская Выставка

Реклама

Особенности комплексной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств

С. В. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: периферические кохлеовестибулярные нарушения, лечебно-реабилитационные мероприятия, снижение слуха, шум в ушах, головокружение, неустойчивость при ходьбе, сенсоневральная тугоухость, акупунктура, вестибулолитический эффект, улучшение микроциркуляции.

Изучение проблемы эффективности терапии периферических кохлеовестибулярных нарушений (ПКВН) дает возможность констатировать, что определяющее значение в ее решении принадлежит тщательному обследованию пациента в соответствии с современными возможностями и своевременному, этиопатогенетически обоснованному индивидуализированному комплексу лечебно-реабилитационных мероприятий. Важным в практическом отношении следует считать грамотную трактовку результатов диагностического обследования пациента, анализ отличительных особенностей конкретного клинического случая и выработку оптимальной схемы фармакотерапии в сочетании с немедикаментозными лечебными мероприятиями. Перечень лекарственных препаратов, используемых при ПКВН, достаточно широк, среди них бетагистина дигидрохлорид и пирацетам — одни из наиболее часто назначаемых больным со слуховыми и вестибулярными расстройствами как на этапе лечения, так и на этапе медицинской реабилитации пациентов.

Цель данной публикации — демонстрация клинического наблюдения, наглядно подтверждающего эффективность совместного использования препаратов бетагистина дигидрохлорид (Бетасерк) 24 мг 2 раза в сутки и пирацетам 1200 мг 2 раза в сутки в течение двух месяцев при ПКВН.

Мужчина 50 лет наблюдается врачом-оториноларингологом в течение трех лет по поводу правостороннего периферического кохлеовестибулярного

синдрома. Жалобы на снижение слуха на правое ухо, низкочастотный постоянный шум в правом ухе, периодическую неустойчивость при ходьбе.

В анамнезе: шесть лет назад была диагностирована гипертоническая болезнь, постоянно принимает гипотензивные препараты, однако при волнении и переутомлении возникают эпизоды артериальной гипертензии до 160/100 мм рт. ст. В течение многих лет курит (около одной пачки сигарет в день), алкоголь употребляет умеренно. Начало заболевания связывает с перенесенным «на ногах» гриппом. Три года назад обратился к оториноларингологу-отоневрологу спустя двое суток от начала заболевания с жалобами на резкое вращательное головокружение, снижение слуха на правое ухо, резкий высокочастотный шум в нем. На первичном приеме была диагностирована «острая правосторонняя сенсоневральная тугоухость с явлениями вестибулярной дезадаптации за счет периферической вестибулярной правосторонней гиперрефлексии». В связи с установленным диагнозом проведено лечение в стационаре (пентоксифиллин, пирацетам, витамины группы В парентерально, бетагистина дигидрохлорид, курс классической акупунктуры) с улучшением.

При обследовании: при осмотре констатирована нормальная отоскопическая картина, шепотная речь слева — 6 м, справа — 3 м. Результаты камертональных проб: W→, +R+. По данным тональной пороговой аудиометрии: правосторонняя сенсоневральная тугоухость (повышение порогов до 10–20 дБ по воздушной и костной проводимости на частотах 1000–8000 Гц, без отрицательной динамики в течение всего

периода амбулаторного наблюдения. Спонтанный нистагм отсутствует, координация и статика не нарушены, в том числе по данным стабилметрического исследования. Калорическая проба выявляет гипорефлексию нистагма по длительности и амплитуде с акцентом от правого лабиринта.

При дополнительном обследовании: МРТ головного мозга с контрастным усилением: картина хронической ишемии головного мозга, МР-данных за патологический процесс в проекции мозжечковых углов не получено. МРТ шейного отдела позвоночника: протрузии межпозвоночных дисков С3–С7, спондилоартроз.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов — атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, гемодинамически значимый S-образный изгиб правой позвоночной артерии.

Диагноз: правосторонний хронический периферический кохлеовестибулярный синдром.

Лечение: при первичном обращении в связи с установленным диагнозом (острый правосторонний периферический кохлеовестибулярный синдром) проведено лечение в оториноларингологическом стационаре: пентоксифиллин внутривенно капельно № 10, витамины группы В парентерально, мочегонные препараты, курс классической акупунктуры, массаж шейногрудного отдела позвоночника, курс гидроаэроионизации. Пирацетам применяли внутримышечно по 5 мл 2 раза в день в течение 10 суток, далее — внутрь по 1200 мг 2 раза в сутки. Бетагистина дигидрохлорид (Бетасерк) 24 мг 2 раза в сутки назначали по окончании курса парен-

теральной терапии. После выписки из стационара пациент до двух месяцев продолжил прием пирасетама 1200 мг 2 раза в сутки и Бетасерка 24 мг 2 раза в сутки, проведен второй курс рефлексотерапии. В последующем на протяжении всего периода наблюдения дважды в год, в весенний и осенний периоды, пациенту проводится поддерживающая фармакотерапия, включающая совместный прием бетагистина дигидрохлорида 24 мг 2 раза в сутки и пирасетама 1200 мг 2 раза в сутки в течение двух месяцев. На фоне лечения пациент отмечает уменьшение шума в правом ухе, большую устойчивость при ходьбе. Переносимость проводимой терапии хорошая — побочных явлений, аллергических реакций зарегистрировано не было.

Обоснование лечебной тактики: рациональным в данном клиническом примере следует считать комбинацию фармакотерапии и немедикаментозных методов лечения: совместный прием бетагистина дигидрохлорида (Бетасерк) 24 мг 2 раза в сутки и пирасетама 1200 мг 2 раза в сутки в течение двух месяцев, а также курсы корпорально-аурикулярной акупунктуры (см. рис. «Алгоритм обследования пациентов с головокружением в амбулаторных условиях» на стр. 50) [2–5, 9]. Обоснованием совместного применения бетагистина гидрохлорида и пирасетама, с точки зрения практики врача, является этиопатогенетическая обоснованность, взаимодополняемость, отсутствие антагонистического взаимодействия и хорошая переносимость данного способа фармакотерапии. Основанием для применения бетагистина дигидрохлорида является избирательность его вазоактивного действия, улучшение микроциркуляции внутреннего уха и проницаемости капилляров, нормализация давления эндолимфы в лабиринте. Препарат положительно влияет на передачу нервного импульса в медиальных и латеральных вестибулярных ядрах и периферических вестибулярных рецепторных образованиях [2, 4]. Бетасерк не только оказывает вестибулолитический эффект, но и ускоряет компенсацию статокINETической функции [8]. Для пациента, страдающего гипертонической болезнью и постоянно принимающего гипотензивные препараты, принципиально важно, что прием бетагистина дигидрохлорида не влияет на уровень артериального давления. С практической точки зрения важно

отметить, что основанием к назначению Бетасерка в составе комплексной терапии с пирасетамом данному пациенту служат также результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, указывающих на вертеброгенную составляющую в формировании кохлеовестибулярных нарушений.

Бетасерку свойственна хорошая переносимость, а также такое важное для длительного амбулаторного приема качество, как отсутствие седативного эффекта и неинвазивность [2, 4]. Периферические кохлеовестибулярные нарушения у данного пациента протекают на фоне хронической ишемии головного мозга, что лишнее подтверждает существующее положение о взаимосвязи ангиогенной сенсорной патологии тугоухости и сосудистых поражений головного мозга [1, 3]. Обосновано применение пирасетама как ноотропного средства, оказывающего непосредственное воздействие на центральную нервную систему, оптимизирующего метаболические процессы в нервных клетках, улучшающего синаптическую проводимость. Важное свойство препарата заключается в способности улучшать микроциркуляцию за счет нормализации реологических свойств крови без вазодилатационного эффекта. Пирасетам ингибирует агрегацию тромбоцитов, восстанавливает эластичность мембраны эритроцитов, снижает адгезию эритроцитов. Антигипоксическое и детоксикационное действие реализуется посредством протекторного и восстанавливающего воздействия на центральную нервную систему [2, 6].

Эффективность фармакотерапии периферических кохлеовестибулярных нарушений повышает включение в комплекс терапевтических и реабилитационных мероприятий рефлексотерапии, основанной на стимуляции рецепторных структур кожи дифференцированно, по биологически активным точкам с повышенной концентрацией рецепторных аппаратов различной модальности. Терапевтический эффект рефлексотерапии объясняется местным (сегментарным) и общим (генерализованным) действием. Местные реакции обусловлены изменением кровенаполнения, температуры, чувствительности, величины электрокожного сопротивления и потенциала в зоне воздействия, что является источником длительной импульсации в различные отделы нервной системы человека. Одновременно развивается

генерализованная реакция как результат поступления афферентной импульсации по спино-ретикулярному, спино-таламическому путям в высшие отделы нервной системы, вызывающей изменения функционального состояния всех структур мозга с ответной обратной реакцией [5, 7].

Таким образом, добиться стойкого клинического эффекта в данном сложном, с точки зрения полиэтиологичности и коморбидности, случае позволило проведение комплексного лечения, включающего медикаментозную терапию (рациональное сочетание двух препаратов: бетагистина дигидрохлорида (Бетасерк) 24 мг 2 раза в сутки и пирасетам 1200 мг 2 раза в сутки в течение двух месяцев), дополненную курсовой корпорально-аурикулярной акупунктурой. ■

Статья подготовлена при поддержке компании Эбботт.

Литература

1. Бойко А. Н., Сидоренко Т. В., Кабанов А. А. Хроническая ишемия мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия) // Consilium medicum. 2004, № 8, с. 23–253.
2. Кадымова М. И., Полякова Т. С., Владимирова Т. Н. Применение Бетасерка у больных с кохлеовестибулярными нарушениями // Вестник оториноларингологии. 1998, № 5, с. 49–50.
3. Кунельская Н. Л., Камчатов П. Р., Гулиева А. Э. Кохлеовестибулярные нарушения, обусловленные дисциркуляторной энцефалопатией. «Российская оториноларингология». Приложение № 1. 2008. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «100 лет Российской оториноларингологии. Достижения и перспективы». СПб, 2008, с. 304–309.
4. Лавров А. Ю. Применение Бетасерка в неврологической практике // Неврологический журнал, 2001, № 2, с. 35–38.
5. Морозова С. В., Шибина Л. М., Охотина Е. М., Мельникова Л. Н. Рефлексотерапия в лечении кохлеовестибулярных и обонятельных нарушений // ВОРЛ. 1996, № 3, с. 48–50.
6. Овчинников Ю. М., Морозова С. В. Эффективность применения антигипоксантов при лечении больных острой нейросенсорной тугоухостью. Современные проблемы физиологии и патологии слуха. Материалы I международного симпозиума. М., 1993, с. 99–100.
7. Табеева Д. М. Руководство по иглорефлексотерапии. М.: Медицина, 1980, 560 с.
8. Lacour M. Histamine, vestibular function and vestibular compensation. Elsevier, Paris, 1998, 55 p.
9. Морозова С. В. Головокружение в практике врача-интерниста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003, № 1, с. 105–110.

Комплексный модернизированный подход в лечении больных с дегенеративно-дистрофическим поражением суставов

А. В. Чебыкин, кандидат медицинских наук, доцент

НОУ ВПО Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара

Ключевые слова: поражение суставов, хроническое заболевание, остеоартроз, комплекс лечебных мероприятий, адаптация пациента, гомеостаз в суставном хряще, синовиальная жидкость, уровень качества жизни, болевой синдром, воспаление, хондропротектор.

Артроз — хроническое мультифакторное заболевание суставов, связанное с первичным нарушением гомеостаза в суставном хряще, зависящим напрямую от вязкоэластичности синовиальной жидкости и приводящим к его частичному или полному разрушению с неспецифической воспалительно-пролиферативной реакцией окружающих тканей, проявляющееся первично болями и ограничением движений в суставе.

Наиболее часто употребляющийся термин в отечественной медицине «остеоартроз» (ОА) по нашему мнению и мнению Лучихиной (2001) не отражает суть основы патологии, означая наличие изменений в субхондральной кости и появление краевых остеофитов, что относится к поздней стадии развития заболевания, которая характеризуется включением уже вторичных (по отношению к поражению хряща и изменениям вязкоэластических свойств внутрисуставной среды) патогенетических механизмов.

ОА — самое частое заболевание суставов, наблюдающееся у 10–20% взрослого населения преимущественно старших возрастных групп и являющееся частой причиной потери трудоспособности [4, 9–11, 13]. Прямые и косвенные финансовые затраты общества, связанные с лечением и реабилитацией больных ОА, огромны [6, 8, 17].

Кроме того, хронический болевой синдром и функциональная несостоятельность коленных суставов в частности, сопровождающие ОА, приводят к ограничению бытовой физической активности и снижению качества жизни [1, 16].

Основу лекарственной терапии ОА составляет пероральный прием противовоспалительных препаратов [19]. Теоретическим обоснованием подобного подхода является доказательство важной роли воспаления, затрагивающего все структуры сустава и реализующегося такими индукторами, как простагландины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа и др. [14, 15].

С целью купирования болевого синдрома и воспаления, связанных с осложняющим течение гонартроза синовитом, применяются глюкокортикостероидные (ГКС) препараты. При их назначении обращает внимание достаточно высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций (до 10%), кроме того, у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом терапия ГКС обычно сопровождается артериальной гипертензией и гипергликемией, сохраняющихся от двух до 5 дней [17, 18, 21, 23].

Локальной терапии при гонартрозе отводится особая роль, поскольку именно она в состоянии обеспечить высокую концентрацию лекарственных средств непосредственно в очаге дегенеративного и вос-

палительного поражения, что позволяет при повышении эффективности уменьшить суммарную лекарственную нагрузку. В последнее время приоритетное значение в локальной терапии неосложненного гонартроза имеет применение высоко- и низкомолекулярных производных гиалуроновой кислоты [5].

ОА — это фактически хроническое заболевание, поэтому полное выздоровление не является реальной задачей лечения.

В силу этого цель нашего комплекса лечебных мероприятий состояла в улучшении качества жизни пациента с гонартрозом благодаря снижению частоты и тяжести обострений ОА, адаптации пациента к лечению и к своему заболеванию.

Наше наблюдение включало пациентов с гонартрозом (n = 107). Средний возраст 61,3 года.

Применяемая нами лечебная программа при ОА, учитывая патогенетические особенности, была максимально направлена на восстановление и поддержание гомеостаза в суставном хряще. Комплексно использовались все современные методики, наибольшее значение при этом имело применение хондромодуляторов.

Структум (хондроитин сульфат) получил заслуженное признание как «золотой стандарт» при лечении ОА, что подчеркивается ведущими институтами России, в том числе и Институтом ревматологии РАМН. Эффективность появляющихся более современных хондропротекторов принято оценивать в сравнении с эффективностью Структума [6, 11].

Структум имеет низкую молекулярную массу, обладает высокой биодоступностью по отношению к хрящу, что подтверждено исследованиями *in vivo* и *ex vivo*. Хондроитин сульфат стимулирует синтез хондроцитами трансформирующего фактора роста, коллагена, протеогликанов и тканевого ингибитора металлопротеаз; ингибирует интерлейкин-1, простагландин E₂, металлопротеазы (коллагеназы, стромелизин), фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, гамма-интерферон, способствует синтезу гиалуроновой кислоты хондроцитами, влияет на состав синовиальной жидкости. Стимулирует включение глюкозамина во фракции гиалуроновой кислоты, что повышает вязкость синовиальной жидкости, а также костный метаболизм; способствует сохранению костного запаса кальция, стимулирует остеосинтез и регенерацию кости при ее повреждениях [2, 7, 20, 22].

Согласно данным метаанализа, проведенного группой экспертов постоянного комитета по международным клиническим испытаниям (ESCISIT) Европейской противоревматической лиги, хондроитин сульфат эффективно уменьшает боль, улучшает функциональное состояние позвоночника и суставов, повышает качество жизни пациентов [6, 23, 24]. По нашим данным в суточной дозе 1 г при длительном применении (24 недели) Структум обладал высокой эффективностью у 97% больных и достоверной анальгезией у 78,4% пациентов. В реко-

мендациях в обязательном порядке проговаривалась необходимость повторного курсового приема Структума с профилактической целью каждые 6 месяцев, несмотря на длительное последствие препарата (4–5 месяцев).

При наличии болевого и воспалительного синдромов лечение пациентов сопровождалось приемом нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) Фламакс (кетопрофен) — преимущественно в следующих дозировках: таблетки для приема внутрь — 100 мг 3 раза в сутки или капсулы — по 50 мг утром и днем; 100 мг — вечером. Через 1 месяц 38% больных полностью отказались от приема НПВС.

Остальные пациенты этой группы перешли на эпизодический (от нескольких дней до единичных случаев) прием Фламакса.

Для улучшения микроциркуляции в субхондральных отделах костей и синовию больные принимали сосудистые препараты.

Метаболическая терапия ускоряла трофические процессы в суставном хряще (в виде монотерапии не оказывает существенного влияния на течение ОА, но в комплексном воздействии приносила положительный эффект).

Назначенные антиоксидантные средства подавляли процессы перекисного окисления липидов, уменьшали образование свободных радикалов и тем самым тормозили деструкцию хряща (активация перекисного окисления липидов играет важную роль в патогенезе деформирующего артроза и повреждении хряща).

Используемая физиотерапия включала в себя ультрафонофорез, электрофорез с лизиновой солью кетопрофена (Фламакс в инъекционной форме) и сосудистыми средствами, индуктотермию, лазерную терапию, магнитотерапию, аппликации теплоносителей, ультрафиолетовое облучение, УВЧ на пораженные суставы, бальнеотерапию. При наличии реактивного вторичного синовита в случае отсутствия эффекта от НПВС и других видов симптоматического лечения однократно внутрисуставно вводили глюкокортикостероиды.

Пациентам разгружали суставы разработанной нами методикой. Весь период обострения и последующую ремиссию (в случае длительных, чрезмерных вертикальных физических и статических нагрузок) пациента обязывали фиксировать пораженный сустав ортезом-бандажом. Вне стадии обострения проводились ЛФК, массаж. Пациентам рекомендовалась нормализация массы тела.

Коррекция двигательного режима устанавливалась путем снижения нагрузки на пораженный дегенеративно-дистрофическим процессом сустав.

В далеко зашедших стадиях гонартроза при неэффективности консервативной терапии больным приходилось рекомендовать эндопротезирование сустава.

При любой стадии заболевания мы назначали Синокрот — протез синовиальной жидкости; раствор гиалуроната натрия, полученный путем биоферментации. Синокрот представляет собой стерильный, апирогенный, изотонический, вязкоупругий раствор в шприце для внутрисуставного введения. Обычно курс лечения включал в себя серию из 5 инъекций с индивидуально подобранной дозировкой (2 или 4 мл Синокрота).

Противопоказанием для использования препарата являлось наличие инфекции в зоне введения.

Больные для объективизации оценки клинико-функционального статуса нами использованы общеклинические и инструментальные методики. Однако ни одна из них не позволяла получить представление о том, насколько факт болезни ограничивает жизнедеятельность данного конкретного больного, его способность участия в социальной, повседневной и производственной жизни.

Анализ результатов лечения данного рецидивирующего заболевания, согласно принципам доказательной медицины, нами было решено проводить, используя показатель качества жизни (КЖ).

Руководствуясь современным представлением о том, что конечной точкой рационального лечения ОА должно стать улучшение КЖ паци-

ТРИО СИНОКРОМ® - ВИРТУОЗНОЕ ИСПОЛНЕНИЕ ЛЮБОЙ ПАРТИИ

РАСТВОР ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ



СИНОКРОМ®
лини

1,6 млн Дальтон
шприц 1 мл - 10 мг

СИНОКРОМ®

1,6 млн Дальтон
шприц 2 мл - 20 мг



СИНОКРОМ®*форте*

2,1 млн Дальтон
шприц 2 мл - 40 мг

- ✓ БЫСТРОЕ УМЕНЬШЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА
- ✓ ВЫРАЖЕННОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ СУСТАВОВ
- ✓ СТОЙКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
- ✓ ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

ИДЕАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ ЛЮБОЙ ПОКАЛИЗАЦИИ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ*

* 1-3 стадии по Kellgren

Регистрация



сотекс

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ДЛЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Регистрационное удостоверение ФС № 2005/886 от 29.06.2005, ФСЗ 2007/00821, ФСЗ 2007/00820

ента [3, 12], мы, для определения этого интегрального показателя, в процессе проведения комплекса лечебных мероприятий применяли разработанный нами специализированный опросник, который использовали при анкетировании во время медицинских осмотров. Каждый рейтинговый критерий опросника предполагает один из четырех вариантов ответа, оцениваемых в баллах. Максимально возможная сумма баллов указывает на наиболее высокий уровень КЖ обследуемого.

Подробное изучение полученных данных указывает на то, что проведенный комплекс лечебных мероприятий позволил в 15 раз увеличить число пациентов с высоким уровнем КЖ. Количество пациентов с удовлетворительным уровнем КЖ повысилось в 1,3 раза. Число больных с неудовлетворительным и низким уровнем КЖ сократилось более чем в 3,5 раза.

В группе контроля, составлявшей 78 человек, которая была аналогична основному составу по нозологическому, возрастному и профессиональным показателям, и получавшей комплекс лечения без медикаментов — Синокрема, Структума, Фламакса, повышение показателя высокого уровня КЖ отмечено только в 5 случаях.

При сравнении уровня КЖ между мужчинами и женщинами, у женщин выявлены более низкие значения КЖ (в 1,2 раза, чем у мужчин). Эта закономерность отмечена нами преимущественно по параметрам: активность и досуг. Это обстоятельство связано, по-видимому, с развитием адаптации больного к своему заболеванию, повышенными требованиями у лиц женского пола, их эмоциональными особенностями, усиливающимися в процессе развития ОА.

В целом 90% больных считают проведенное лечение успешным.

Помимо КЖ оценивалось изменение доказательных показателей через 24 месяца от начала лечения: уменьшение болевого синдрома по индексу WOMAC на 44,9%; функциональное улучшение коленных суставов по индексу Лекена в 2,5 раза, боль в покое по ВАШ минимизировалась в 6 раз.

Оптимальные результаты терапии были достигнуты благодаря сочетанию физиотерапевтических методов с комбинированным применением хондромодуляторов (Синокром и Структум) и НПВС (Фламакс). Это способствовало уменьшению болевого синдрома по ВАШ, индексу WOMAC, уменьшению индекса Лекена, функциональному улучшению и увеличению механической нагрузки на сустав, увеличению продолжительности непрерывной ходьбы на 46%, стояния и сидения без боли на 71%, исчезновению скованности на 38%, стойкому отказу пациентов от приема анальгетиков у 84%, стали возможными занятия спортом у 27%, сократилось число дней временной нетрудоспособности у 79% пациентов.

Максимальная эффективность проведенного лечения достигалась в случае применения Синокрема на ранних стадиях развития заболевания: на I–II стадиях клинический эффект наблюдали после третьей инъекции, в III стадии после 5–6 введения. Эффект препарата Синокром достоверно проявлялся после четырех внутрисуставных инъекций с недельными перерывами и сохранялся в среднем в течение 6–9 месяцев (возможно, и более длительный срок, что не регистрировалось в данном исследовании). ■

Литература

1. Алексеева Л. А., Зайцева Е. М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии // РМЖ. 2004, т. 12, № 20, 1133–1136.
2. Буйлова Т. В. Оценка клинко-функционального состояния больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренных суставов в процессе реабилитации: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.22. Н. Новгород, 2004. 46 с.
3. Девяткин А. А. и соавт. Использование показателей качества жизни в медицинской практике. В кн.: «Волжские зори»: сборник

научных трудов. Под ред. Котельникова Г. П., Гусаровой Г. И. Самара, 2004. С. 27–30.

4. Долгова Л. Н. Рациональная практика локальной терапии остеоартроза: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.22. Ярославль, 2011. 35 с.
5. Климовицкий В. Г., Донченко Л. И. Проблемы ранней диагностики дегенеративно-дистрофических процессов в костно-мышечной системе // Ортопедия, травматология и протезирование. 2003, № 2, с. 84–86.
6. Насонова В. А. Проблема остеоартроза в XXI веке // Сиб. мед. журн. 2001, № 3, 4, с. 5–9.
7. Николаева С. С., Рощина А. А., Ким Зон Чхон и др. Особенности некоторых биохимических и влагообменных характеристик суставного хряща человека при остеоартрозе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002, т. 133, № 5, с. 559–563.
8. Миронов С. П., Омеляненко Н. П., Орлецкий А. К. и др. Остеоартроз: современное состояние проблемы: (аналитич. обзор) // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2001, № 2, с. 96–99.
9. Панасюк А. П., Ларионов Е. В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани // Науч.-практ. ревматология. 2000, № 2, с. 46–55.
10. Хрыпов С. В. Комплексное восстановительное лечение больных с тяжелыми формами коксартроза: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.22. СПб, 2003. 21 с.
11. Чичасова Н. В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Ревматология. 2005, т. 7, № 8, с. 634–638.
12. Шевченко Ю. Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении // Медицинская газета. 2000, № 54, с. 6–7.
13. Altman R. D. Structure-disease-modifying agents for osteoarthritis // Semin. Arthritis Rheum. 2005, vol. 34 (Suppl. 2), p. 3–5.
14. Dieppe P. A., Lohmander L. S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis // Lancet. 2005, vol. 365, № 9463, p. 965–973.
15. Martin G., Andriamanalijaona R., Grasse S. et al. Effect of hypoxia and reoxygenation on gene expression and response to interleukin-1 in cultured articular chondrocytes // Arthritis Rheum. 2004, vol. 50, № 11, p. 3549–3560.
16. Haq I., Muzphy E., Dacr J. Osteoarthritis // Postgraduate Medical Journal. 2003, № 79, p. 377–383.
17. Lohmander L. S. What can we do about osteoarthritis? // J. Arthritis Research. 2000, № 2, p. 95–100.
18. Lorenzo P., Bayliss M. T., Heinegard D. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis // Matrix. Biol. 2004, vol. 23, № 6, p. 381–391.
19. Manek N. J., Lane N. E. Osteoarthritis: Current Concepts in Diagnosis and Management // J. Am. Family Physician. 2000, № 15, p. 1–13.
20. Masuhara K., Lee S. Bak, Nakai T. et al. Matrix metalloproteinases in patients with osteoarthritis of the hip // Int. Orthop. 2000, vol. 24, № 2, p. 92–96.
21. Tchetcherikov I., Lohmander L. S., Verzijl N. et al. MMP protein and activity levels in synovial fluid from patients with joint injury, inflammatory arthritis, and osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2005, vol. 64, № 5, p. 694–698.
22. Vignon E., Garnero P., Dalmas P. et al. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis: an update on biochemical markers // Osteoarthritis Cartilage. 2001, № 9, p. 289–293.
23. Uesaka S., Nakayama Y., Shirai Y., Yoshihara K. Serum and Synovial fluid levels of Chondroitin sulfate in Patients with Osteoarthritis of the knee joint // J. Nippon Med. School. 2001, vol. 68, № 2, p. 165–170.
24. Jordan K. M., Arden D., Doherty M. et al. EULAR Recommendation 2003: an evidence based approach to the management of osteoarthritis: Report of a task Force of the standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003, 1: 1–13.

Оптимизация медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших острый инфаркт миокарда, на раннем постгоспитальном этапе

А. В. Шакула*, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Щегольков**, доктор медицинских наук, профессор

Л. И. Дергачева***, кандидат медицинских наук

* **ФГБУ РНЦ МРиК Минздравсоцразвития России,**

** **Филиал № 2 ФГУ 3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого Минобороны России,**

*** **ОАО «ДИОД», Москва**

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, медицинская реабилитация, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, кардиомиоцит, растительные флавоноиды, улучшение микроциркуляции, психоэмоциональное состояние, формирование порочного круга, реологические показатели, антиоксидантное действие.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смертности населения во всем мире: ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смерти в экономически развитых странах [1, 2].

Проводимая больным ишемической болезнью сердца медикаментозная терапия, в том числе перенесшим острый инфаркт миокарда (ОИМ), осуществляет, в основном, оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой к миокарду. Медикаментозные и хирургические средства лечения оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда и не способны улучшить утилизацию кислорода кардиомиоцитами, нарушение которой является одним из основных звеньев патогенеза ишемии сердца [3, 4]. Доказано, что при ишемии нарушается энергетический обмен на уровне кардиомиоцитов [5, 6], что препятствует утилизации кислорода. Важнейшую роль в поступлении кислорода к клеткам миокарда играют процессы микроциркуляции (МЦ), а также соотношение продуктов свободно-радикального окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты. В настоящее время коррекция микроциркуляторных нарушений и свободно-радикального окисления липидов рассматривается как абсолютно необходимые звенья лечения всех форм ишемии миокарда [6, 7].

Установленное на экспериментальных биологических моделях и у больных других нозологий [8–10] выраженное антиоксидантное действие растительных флавоноидов (дигидрокверцетина, кверцетина, ресвератрола, дигидрокемпферола и др.), их влияние на микроциркуляцию (стабилизирующее барьерную функцию микрососудов, снижающее проницаемость стенок капилляров и тем самым способствующее снижению застойных явлений в микроциркуляторном русле) обосновывают рациональность научного изучения повышения эффективности реабилитации больных, перенесших ОИМ, — при включении природных флавоноидов в программы восстановительного лечения. Терапевтический потенциал флавоноидов направлен на коррекцию вышеуказанных причинных звеньев недостаточной терапевтической эффективности лечебных и реабилитационных воздействий при ишемических состояниях миокарда [11, 12].

Клинико-патогенетические особенности течения ИБС у больных, перенесших ОИМ (выраженные проявления нарушений микроциркуляции, реологических свойств крови, оксидативный стресс, признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развитие которого также способству-

ет нарушению микроциркуляции), и выраженное антиоксидантное действие дигидрокверцетина (ДКВ), как и его влияние на микроциркуляцию и реологию, свертывающую систему крови [13, 14], обосновывают изучение возможности повышения эффективности ранней постгоспитальной реабилитации больных, перенесших ОИМ, при включении в нее природных флавоноидов.

Данное исследование было проведено с целью изучения особенностей клиничко-функционального состояния больных ИБС после ОИМ и возможности применения дигидрокверцетина в комплексной программе медицинской реабилитации на раннем постгоспитальном этапе.

Клиническая характеристика больных, методы исследования и программы реабилитации

Обследован 41 больной ИБС, перенесший ОИМ, из поступивших в реабилитационный центр на раннем постгоспитальном этапе в среднем на $18,2 \pm 3,2$ сутки после инцидента. Возраст больных — от 47 до 67 лет (средний возраст $54,7 \pm 4,2$ года). ОИМ без зубца Q перенесли 11 (26,8%) пациентов, инфаркт миокарда с зубцом Q — 30 (73,2%) больных. Ранее (в анамнезе) инфаркт миокарда перенесли 17 (41,5%) пациентов. При поступлении у 3 (7,3%) пациентов выявлен I функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения (согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества), II ФК — у 9 (22%) пациентов, III ФК — у 24 (58,5%), IV ФК — у 5 (12,2%). В контрольную группу (КГ) вошли 15 пациентов, в основную группу (ОГ) — 26 человек. По возрасту, ФК стенокардии и сопутствующей патологии группы больных существенным образом не отличались. По профессии большинство больных — работники умственного труда.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь — у 27 (65,9%) пациентов, хронический бронхит — у 11 (26,9%), хронический гастродуоденит — у 8 (19,5%), сахарный диабет 2-го типа — у 5 (12,2%). Большинство пациентов (85%) до операции выкуривали от 20 до 40 сигарет в день.

Для сравнительной оценки клиничко-функционального состояния было обследовано 26 больных с неосложненной ИБС, перенесших ОИМ, и 15 человек, поступивших на экспертизу и не имеющих ИБС (практически здоровых).

Все пациенты обследовались по общей программе (до начала и по окончании курса лечения), включающей в себя комплекс лабораторных и функционально-диагностических исследований: биохимический анализ крови, оценку состояния свертывающей и противосвертывающей

Таблица 1

Показатели функционального состояния обследованных больных (M ± m)						
Показатели, ед. измерения	Здоровые (n = 15)		Больные неосложненной ИБС (n = 26)		Больные, перенесшие ОИМ (n = 41)	
					Коэффициент достоверности	
M, у.е.	4,92 ± 0,38	4,31 ± 0,28	2,92 ± 0,3	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,01	
ПШ, у.е.	1,33 ± 0,08	1,57 ± 0,06	1,77 ± 0,07	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05	
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,35	2,9 ± 0,42	5,2 ± 0,59	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,01	
Плазминоген, %	137,2 ± 5,22	135,5 ± 4,64	108,6 ± 5,56	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,001	
ИДЭ, усл. ед., скорость сдвига 890 с ⁻¹	0,37 ± 0,01	0,36 ± 0,001	0,333 ± 0,005	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,001	
pO ₂ , мм рт. ст.	82,6 ± 2,7	78,9 ± 1,69	69,7 ± 1,92	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,001	
pCO ₂ , мм рт. ст.	36,8 ± 1,92	39,6 ± 1,44	42,7 ± 1,74	p ₁ < 0,05	p ₂ > 0,05	
ЖЕЛ, %	112,2 ± 6,3	101,3 ± 2,3	83,9 ± 5,3	p ₁ < 0,001	p ₂ > 0,05	
ФЖЕЛ, %	106,9 ± 4,9	90,4 ± 2,1	78,7 ± 4,1	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,01	
ОФВ ₁ , %	111,2 ± 4,8	97,6 ± 4,4	84,3 ± 4,8	p ₁ < 0,001	p ₂ > 0,05	
МОС ₂₅ , %	110,4 ± 4,9	92,2 ± 5,9	81,1 ± 5,7	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05	
СрдЛА, мм рт. ст.	17,0 ± 2,4	19,2 ± 5,2	23,8 ± 2,1	p ₁ < 0,05	p ₂ > 0,05	
Фракция изгнания, %	64,3 ± 1,5	52,5 ± 1,3	49,7 ± 1,3	p ₁ < 0,001	p ₂ > 0,05	
ТФН, Вт	124,2 ± 11,5	93,4 ± 8,1	74,2 ± 4,5	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05	

Примечание: p₁ — коэффициент достоверности различия между здоровыми и больными, перенесших ОИМ; p₂ — между больными неосложненной ИБС и больными, перенесших ОИМ; МОС₂₅ — максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ; СрдЛА — среднее давление в легочной артерии.

Таблица 2

Результаты реабилитации больных ИБС, перенесших ОИМ, основной и контрольной групп (M ± m)				
Показатели, ед. измерения	Контрольная группа (n = 15)		Основная группа (n = 26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
M, у.е.	2,91 ± 0,28	3,96 ± 0,29*	2,93 ± 0,31	4,33 ± 0,38**
ПШ, у.е.	1,78 ± 0,08	1,53 ± 0,06*	1,76 ± 0,06	1,48 ± 0,09**
Фибриноген, г/л	5,1 ± 0,52	3,8 ± 0,36*	5,2 ± 0,62	3,6 ± 0,42*
Плазминоген, %	109,2 ± 7,22	118,4 ± 5,24	108,3 ± 4,73	124,4 ± 5,12*
ИДЭ, усл. ед.	0,332 ± 0,007	0,351 ± 0,006*	0,333 ± 0,005	0,362 ± 0,007**
PO ₂ , мм рт. ст.	69,2 ± 2,62	79,6 ± 2,52*	69,9 ± 1,57	78,2 ± 1,62**
pCO ₂ , мм рт. ст.	42,2 ± 1,6	39,5 ± 1,26	43,0 ± 1,81	38,1 ± 1,1*
ЖЕЛ, %	86,8 ± 4,2	98,8 ± 4,0*	82,4 ± 5,9	101,6 ± 4,3**
ФЖЕЛ, %	75,5 ± 4,6	89,3 ± 4,4*	73,6 ± 4,4	92,3 ± 4,2**
ОФВ ₁ , %	85,1 ± 4,9	91,8 ± 5,1	83,9 ± 4,8	96,4 ± 3,9*
МОС ₂₅ , %	79,6 ± 5,3	90,2 ± 5,3	81,8 ± 5,9	98,3 ± 5,0*
Фракция изгнания, %	50,5 ± 1,9	52,0 ± 1,1	49,3 ± 0,6	53,5 ± 0,8*
СрдЛА, мм рт. ст.	23,1 ± 2,2	18,8 ± 3,0	24,2 ± 2,0	16,2 ± 3,2*
ТФН, Вт	75,5 ± 4,6	89,3 ± 4,4*	73,6 ± 4,4	92,3 ± 4,2**

Достоверность различий между показателями до и после лечения, * — при p < 0,05; ** — при p < 0,01; *** — при p < 0,001. МОС₂₅ — максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ, оставшейся в легких; СрдЛА — среднее давление в легочной артерии.

систем, оксигенации крови, микроциркуляции крови; электрокардиографию, эхокардиографию, велоэргометрию, функцию внешнего дыхания. Психологическое исследование включало тесты СМОЛ и Спилбергер-Ханина.

Комплексная программа реабилитации больных контрольной группы включала: климатодвигательный режим II-III; диету с ограничением животных жиров; лечебную гимнастику; дозированную ходьбу; массаж шейно-грудного отдела позвоночника; физиотерапевтические процедуры. Медикаментозное лечение включало: дезагреганты, бета-адреноблокаторы, мочегонные препараты, нитраты — по показаниям. Больные основной группы дополнительно получали дигидрокверцетин в суточной дозе 80 мг, разделенной на 3 приема.

Результаты исследования и реабилитации

При поступлении пациенты чаще всего жаловались на боли в области сердца с иррадиацией в левую лопатку (18 человек — 43,9%), с иррадиацией в левую руку (15 — 36,6%), с иррадиацией в левую половину грудной клетки (16 — 39,0%). Боли носили сжимающий характер у 13 (31,7%) больных, жгучий — у 14 (34,1%), ноющих — у 4 (9,7%) пациентов.

В результате исследования установлено, что у больных, перенесших ОИМ, на раннем постгоспитальном этапе реабилитации имеются существенные нарушения микроциркуляции, о чем свидетельствуют показатели средней перфузии (M) и шунтирования (ПШ); для состояния свертывающей и противосвертывающей систем крови характерна тенденция к гиперкоагуляции с одновременным подавлением фибринолиза, что подтверждалось повышением уровня фибриногена и снижением фибринолитической активности плазмы, снижался индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ). Эти изменения, в свою очередь, усугубляли гипоксемию и гиперкапнию, о чем свидетельствовало снижение парциального давления кислорода (pO₂) и увеличение парциального давления углекислого газа (pCO₂). Отмечалось ухудшение большинства показателей функции внешнего дыхания (жизненной емкости легких — ЖЕЛ; форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ; объема форсированного выдоха за 1 с — ОФВ₁). Показатели центральной и периферической гемодинамики, толерантности к физической нагрузке (ТФН) у больных, перенесших ОИМ, также были существенно снижены. Суммарная сравнительная характеристика показателей функционального состояния на раннем постгоспитальном этапе

больных, перенесших ОИМ, свидетельствует о развитии у них более существенных нарушений, чем у пациентов с ИБС, не переносивших ОИМ (табл. 1).

Выявленные значительные нарушения в микроциркуляторном русле, реологии крови и кардиореспираторной системе послужили основанием для включения в программу реабилитации дигидрохверцетина.

Динамика большинства исследуемых показателей у больных ОГ была более существенной, чем у больных КГ (табл. 2).

Реабилитационная программа с включением дигидрохверцетина за счет достоверного улучшения микроциркуляции, реологических свойств крови обеспечила нормализацию газового состава крови, уменьшение проявлений дыхательной и сердечной недостаточности и, в конечном итоге, статистически достоверный прирост ТФН, имеющей первостепенное значение для проведения всех последующих этапов реабилитации этой отяжеленной категории больных.

Все пациенты указывали на хорошую переносимость препарата, побочных реакций зарегистрировано не было.

Выполнение оптимизированной реабилитационной программы способствовало также улучшению психоэмоционального состояния пациентов. В основной группе статистически достоверно снизился показатель реактивной тревожности (РТ) с $48,2 \pm 4,11$ до $34,4 \pm 3,0$ баллов ($p < 0,01$), а у больных КГ этот показатель уменьшился значительно меньше: с $46,4 \pm 5,16$ до $39,5 \pm 4,42$ ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что статистически недостоверное уменьшение показателей по шкалам невротической триады (по 1-й с $60,1 \pm 1,36$ до $57,1 \pm 1,34$ Т-балла; по 2-й с $59,7 \pm 1,32$ до $56,5 \pm 1,28$ Т-балла; по 3-й с $61,4 \pm 1,30$ до $58,5 \pm 1,32$ Т-балла ($p > 0,05$)) у больных ОГ свидетельствует о сохраняющейся психологической дезадаптации у части обследованных больных и требует соответствующей коррекции.

Обсуждение

Наиболее обширной зоной взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем является терминальный участок кровообращения, а именно — его микроциркуляторное звено. Развитие микроциркуляторных нарушений при ИБС обусловлено, в основном, изменениями реологических свойств крови вследствие нарушенной деформируемости эритроцитов, повышения агрегации их и тромбоцитов, повышения гемостатического и снижения фибринолитического потенциала крови, латентно протекающего диссеминированного свертывания крови, а также изменениями динамики микрососудов, которые ведут к увеличению объема микроциркуляторного русла, централизации кровотока и неэффективности МЦ [8, 12].

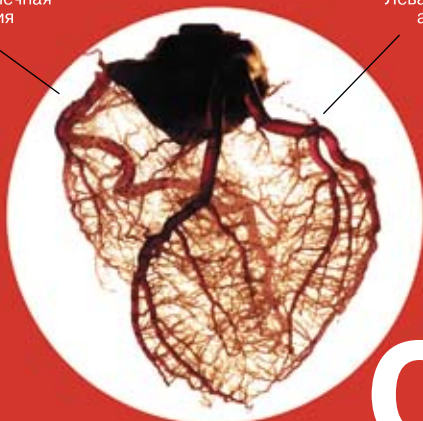
Можно представить себе формирование порочного круга: ишемия, гипоксемия, нарушения микроциркуляции, нарушения легочной вентиляции у больных, перенесших ОИМ, вызывают и усугубляют гипоксию и нарушения метаболизма в тканях. Это приводит к появлению ряда vasoактивных веществ, способствующих развитию микрососудистых нарушений и внутрисосудистой агрегации, что, в свою очередь, поддерживает и усугубляет нарушения тканевого обмена. Нарушения МЦ и гиперкоагуляция, нарушения кислотно-основного состояния, газов крови и функции внешнего дыхания, снижение сократительной способности миокарда ведут к дальнейшему снижению резервных возможностей кардиореспираторной системы больных, что проявляется клинически в виде снижения толерантности к физической нагрузке, дыхательной и сердечной недостаточностью [4, 6].

В результате реабилитации с применением дигидрохверцетина происходит улучшение состояния реологических показателей: скорость кровотока по микрососудам и пластические свойства эритроцитов увеличиваются, что приводит к снижению «зернистости» потока эритроцитов и уменьшению их агрегации. Участки очагового стаза, как правило, отсутствуют. В результате улучшается состояние гемодинамики: увеличивается число функционирующих капилляров, уменьшаются показатель шун-

Сердце не тот орган, который будет ждать кислород

Правая венечная
артерия

Левая венечная
артерия



O₂

«При нарушении капиллярного кровотока клетка голодает, испытывает жажду, задыхается от нехватки кислорода. Это ведет к ее болезни и, наконец, гибели.

Современная терапия пренебрегает капиллярами, ведающими глубинным кровоснабжением органов и тканей, в которых циркулирует 80% крови».

Выдающийся русский врач А.С. Залманов (1875-1965)

КАПИЛАР®

Жизнь и здоровье в капиллярах

10 мг

15 мг

5 мг

Содержание дигидрохверцетина в одной таблетке



КАПИЛАР

дигидрохверцетин



**Кардио
КАПИЛАР**

дигидрохверцетин
+ коэнзим Q10
+ селен
+ витамин С



**120/80
КАПИЛАР**

дигидрохверцетин
+ экстракт оливы «Benolea»
+ экстракт сушеницы

Эффективность и безопасность препаратов линии КАПИЛАР подтверждены в клинических исследованиях.

Реклама. Не является лекарством. СГР №RU.77.99.11.003.E.017042.04.11
СГР №RU.77.99.11.003.E.001082.09.10 СГР №RU.77.99.11.003.E.019974.06.11

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

СЕНТЯБРЬ

МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ — 2012. МЕДОБОРУДОВАНИЕ. ФАРМАЦИЯ

12–14 сентября, Волгоград,
Волгоградский Дворец спорта профсоюзов
ВЦ «Царицынская ярмарка»
Тел.: (8442) 26-50-34, 23-44-88
E-mail: zarexpo@avtlg.ru, www.zarexpo.ru

ЗДОРОВОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

I Научно-практическая конференция
27–28 сентября, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru, www.infomedfarmdialog.ru

ОКТАБРЬ

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

X Научно-практическая конференция
2–3 октября, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru, www.infomedfarmdialog.ru

ПРОСТУДА И ГРИПП

Научно-практическая конференция
3–5 октября, Москва, ул. Краснопротарская, д.36,
Деловой центр «Amber Plaza»
ООО «Алмед»
Тел.: +7 (499) 264 22 88
E-mail: info@prostudaigripp.com, www.prostudaigripp.com

ВОСЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

8–10 октября, Москва
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА)
Тел.: +7 (926) 213-25-52
E-mail: fin.fin@ru.net, www.gastro.ru, www.liver.ru

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ УРАЛЬСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

12–13 октября, Екатеринбург
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru, www.nc-i.ru

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ XI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

23–25 октября, Москва, проспект Мира, д. 150, ГК «Космос»
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
Тел.: (495) 484-58-02
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2012.pedklin.ru

НОВАБРЬ

VII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

8–10 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru, www.nc-i.ru

ДЕКАБРЬ

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА»

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА
ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2012
5–6 декабря, Екатеринбург, ул. Куйбышева 44, Центр
Международной Торговли
RTE-Group
Тел.: +7 (495) 921 44 07 доб. 135
E-mail: t.bykova@rte-expo.ru, www.dm-ural.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

тирования и выраженность спазма артериол, а артериоло-венулярное соотношение диаметров микрососудов имеет тенденцию к нормализации, происходит ослабление застойных явлений [11, 14].

Все положительные сдвиги в системе микроциркуляции, гемореологии, кардиореспираторной системе и психоэмоциональном состоянии пациентов суммарно приводят к уменьшению и ликвидации проявлений дыхательной и сердечной недостаточности и быстрейшему восстановлению больных ИБС, перенесших ОИМ.

Выводы

1. У больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда, при поступлении на ранний постгоспитальный этап реабилитации имеются более выраженные, чем у больных неосложненной ИБС, нарушения микроциркуляции, свертывающей и противосвертывающей системы крови, центральной и периферической гемодинамики, функции внешнего дыхания, что клинически проявляется дыхательной и сердечной недостаточностью.
2. Включение дигидрокверцетина в комплексную программу медицинской реабилитации больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда, способствует улучшению микроциркуляции путем усиления активных вазомоторных механизмов регуляции, улучшению реологических и антикоагулянтных свойств крови, что приводит к улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики, показателей функции внешнего дыхания, оксигенации крови, ведет к повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению психоэмоционального состояния больных и, в конечном итоге, обеспечивает повышение реабилитационного эффекта. ■

Литература

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur Heart J. 2007; 28: 2375–2414.
2. Росстат. Демографический ежегодник России, 2010. Статистический сборник. М.: Росстат, 2010. 528 с.
3. Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные вещества в кардиологической практике // Лечащий Врач. 2008. № 6. С. 48–51.
4. Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца // РМЖ. 2007. Т. 15. № 9. С. 48–53.
5. Horowitz J., Lee L., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment II // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25 (8). P. 634–641.
6. Кухарчук В.И., Сергиенко И.И., Гбрусенко С.А. и др. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Врач. 2007. № 10. С. 56–62.
7. Белая О.Л., Артамошина Н.Е., Байдер Л.М. и др. Коррекция антиоксидантного статуса при лечении статинами у больных ишемической болезнью сердца с дислипидемией // Клиническая медицина. 2009. № 11. С. 25–29.
8. Бритов А.И., Апарина Т.В. Роль Капилара в коррекции метаболических нарушений у больных с атеросклерозом и артериальной гипертензией // Лечащий Врач. 2006. № 3. С. 92–94.
9. Недосугова Л.В., Никишова М.С., Волкова А.К., Балаболкин М.И., Рудько И.А., Кубатиев А.А., Дергачева Л.И. Коррекция процессов свободнорадикального окисления на фоне приема биофлавоноида дигидрокверцетина при сахарном диабете типа 2 // Вестник восстановительной медицины. 2006. № 4 (18). С. 51–54.
10. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов. Руководство для врачей. СПб, 2010. 428 с.
11. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Издательство Томского университета. 2005. С. 36–37.
12. Лулч Н.М. Метаболическая функция эндотелия и оксидантный стресс у лиц с гиперхолестеринемией и у больных с различными формами ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. Владивосток: ГОУ ВПО РУДН. 2011. 24 с.
13. Panglossi. Frontiers in antioxidants research/Edited by Harold V. Panglossi. New York, Nova Science Publishers. Inc. 2006. 216 p.
14. Козлов В.И., Азизов Г., Бритов А.И., Гурова О.А. «Капилар» в коррекции микроциркуляторных расстройств // Врач. 2006. № 6. С. 32–35.

Лечение больных неэрозивной рефлюксной болезнью

Э. П. Яковенко, доктор медицинских наук, профессор

А. Н. Иванов, кандидат медицинских наук, доцент

Н. А. Агафонова, кандидат медицинских наук, доцент

А. В. Яковенко, кандидат медицинских наук, доцент

А. С. Прянишникова, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: неэрозивная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечный тракт, рефлюкс, изжога, отрыжка, пищевод, соляная кислота, кислотная секреция, диспепсические нарушения, эзофагогастродуоденоскопия, гвайазулен, диметикон.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является в настоящее время одним из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и по праву считается болезнью XXI века [1].

ГЭРБ развивается, когда рефлюкс содержимого желудка в пищевод вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит [2].

Клинические проявления и осложнения ГЭРБ снижают качество жизни, а также трудоспособность больных и ставят данное заболевание в ряд социально значимых. Так, изжога, являющаяся наиболее характерным симптомом заболевания, ухудшает качество жизни у 60% европейских респондентов [3]. По результатам российских эпидемиологических исследований, проведенных в Новосибирске, Санкт-Петербурге и Красноярске (1700, 1898 и 508 опрошенных соответственно), отмечено, что изжога имеет место у 46–60% жителей данных городов [1]. В среднем по России распространенность ГЭРБ составляет 13,3%, что незначительно отличается от данных, полученных в европейских странах и США [3]. При отсутствии своевременной диагностики и эффективного лечения у значительного числа больных ГЭРБ отмечается склонность заболевания к прогрессированию и развитию осложнений, таких как пептические стриктуры пищевода, кровотечения и пищевод Барретта [4].

Терапия ГЭРБ включает рекомендации по изменению образа жизни, питания больных и медикаментозную терапию, направленную на предотвращение гастроэзофагеального рефлюкса, снижение агрессивности рефлюктата и защиту слизистой оболочки (СО) пищевода от его повреждающего действия. Главным направлением в медикаментозной терапии ГЭРБ в настоящее время является использование лекарственных средств с антисекреторным эффектом. При этом препаратами выбора в терапии ГЭРБ, независимо от клинко-эндоскопического варианта, считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые эффективно подавляют секрецию соляной кислоты в желудке, способствуя тем самым поддержанию высокого уровня интрапищеводного pH в течение длительного времени. Однако использование монотерапии ИПП для лечения неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) не всегда устраняет симптомы заболевания — приблизительно у 50% больных НЭРБ отсутствует терапевтический ответ (купирование симптоматики) на четырехнедельный курс терапии ИПП в стандартных дозах [5].

Наряду с соляной кислотой, забрасываемой в пищевод из желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР), существенную роль в генезе

развития клинических проявлений ГЭРБ играют ряд других неагрессивных факторов. Отмечено, что наиболее частым триггером симптомов ГЭРБ является пища, особенно повышенной жирности. Кроме того, причинами появления симптомов могут быть воздействие на пищевод объема рефлюктата (жидкого или газообразного) и расстройства перистальтики пищевода. Желчные рефлюксы могут быть другой возможной причиной симптомов изжоги, а сочетание желчных с кислотными рефлюксами существенно коррелирует с выраженностью ГЭРБ. Определенную роль в восприятии внутрипищеводных стимулов играют психологические факторы. Так, психологическая коморбидность (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.) может вносить свой вклад в модулирование восприятия пищевода и заставлять пациентов ощущать пищеводные стимулы низкой интенсивности как болезненные.

Некоторые авторы полагают, что за развитие симптомов ГЭРБ может быть ответственна измененная чувствительность хеморецепторов пищевода в результате действия на них кислоты или медиаторов воспаления. Доказано, что контакт кислого желудочного содержимого с СО пищевода вызывает активацию тучных клеток, а затем их дегрануляцию и высвобождение медиаторов воспаления, прежде всего гистамина. Снижение экспозиции соляной кислоты в пищевode способно нормализовать чувствительность пищевода к кислоте [5]. Таким образом, многофакторность патогенеза ГЭРБ и неэффективность в ряде случаев стандартной антисекреторной терапии, особенно у пациентов с НЭРБ, определяет актуальность поиска альтернативных препаратов в лечении данного заболевания.

Одним из направлений в терапии НЭРБ является использование препаратов, содержащих несколько действующих веществ, одним из которых является Пепсан-Р — комбинированный препарат, в состав которого входит гвайазулен (производное азулена) и диметикон. Гвайазулен обладает выраженным противовоспалительным эффектом, усиливает регенеративные процессы в СО, оказывает антиоксидантное действие, а также благодаря ингибирующему эффекту на освобождение гистамина из мастоцитов слизистой оболочки желудка способен тормозить кислотную секрецию [5]. Диметикон является полимерным гидрофобным поверхностно-активным веществом, механизм действия которого основан на снижении поверхностного натяжения жидкостей, что препятствует формированию в просвете кишки пены, а также приводит к разрыву ее пузырьков и высвобождению газа в кишечнике. Свободный в кишке газ, занимая значительно меньший объем, чем в составе пены, легко всасывается, быстро продвигается по кишечным петлям и выводится естественным путем, что сопровождается падением внутрипросветного давления, купированием болевого синдрома и снижением висцеральной чувствительности.

Таблица 1

Пятнадцатибальная шкала выраженности симптомов ГЭРБ		
Параметры	Характеристика	Балл
Частота	Отсутствует	1
	Эпизодически (менее 2 раз/неделю)	2
	Часто, но не ежедневно	3
	Ежедневно	4
Время возникновения	Отсутствует	1
	Только днем	2
	Только ночью	3
	Днем и ночью	4
Интенсивность	Отсутствует	1
	Легкая	2
	Средняя	3
	Тяжелая	4
Продолжительность эпизодов	Отсутствует	1
	Несколько минут	2
	Длительные	3

На кафедре гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова проводилось несравнительное открытое исследование эффективности и безопасности четырехнедельного курса лечения препаратом Пепсан-Р неэрозивной формы ГЭРБ.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность четырехнедельного курса терапии Пепсаном-Р в стандартном режиме в купировании симптомов первично выявленной неэрозивной формы ГЭРБ.

В задачи исследования входили: 1) оценка клинической эффективности четырехнедельного курса терапии препаратом Пепсан-Р в купировании симптомов первично выявленной неэрозивной формы ГЭРБ; 2) оценка переносимости и безопасности четырехнедельного курса терапии препаратом Пепсан-Р.

Материал и методы исследования. В исследование включено 30 больных НЭРБ. Возраст больных составил $50,6 \pm 15,0$ лет (от 27 до 74 лет), из них мужчин было 7 (23,3%), женщин — 23 (76,7%).

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет с эндоскопически подтвержденной неэрозивной формой ГЭРБ, ранее не леченной блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и ИПП, клинически проявляющейся умеренной или интенсивной изжогой в течение 3 дней и более, при условии, что настоящий эпизод обострения заболевания, по крайней мере, второй в течение последних 12 месяцев.

Всем больным до начала лечения проводились эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и общеклинические исследования: сбор анамнеза, жалоб, клинический анализ крови и общий анализ мочи. По результатам эндоскопического исследования у 7 (23,3%) пациентов была обнаружена скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у 16 (53,3%) — недостаточность кардии. У всех обследованных пациентов в клинических анализах крови и анализе мочи значимых отклонений не отмечено.

Все включенные в исследование пациенты принимали в течение 28 дней препарат Пепсан-Р в виде геля (саше) по 10 г 4 раза в день через 1,5 часа после завтрака, обеда и ужина и перед сном. Степень тяжести симптомов заболевания оценивалась пациентами по пятибалльной шкале Лайкерта и отмечалась в дневнике наблюдения. Выраженность симптомов ГЭРБ исследователями оценивалась с использованием 15-балльной шкалы оценки тяжести клинических проявлений (табл. 1) на 1-й, 14-й и 28-й день лечения. Анализ качества жизни пациентов проводился на 1-й и 28-й день терапии при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника SF-36 (англ. The Short Form-36).

Эффективность терапии была изучена на 14-й и 28-й день лечения по следующим критериям: 1) ремиссия — полное купирование симптоматики НЭРБ, 2) улучшение — снижение частоты выявления и выраженности симптомов на 50% и более, 3) отсутствие эффекта — сохранение частоты и выраженности исходной симптоматики или снижение интенсивности симптоматики менее чем на 50%, 4) ухудшение — увеличение частоты и выраженности исходной симптоматики заболевания. Переносимость проводимого лечения оценивалась пациентом на 14-й и 28-й день терапии.

При обработке полученных результатов использовались: однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, парный критерий Стьюдента — для анализа количественных признаков; критерий χ^2 — для анализа качественных признаков. Различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

До начала терапии основными симптомами ГЭРБ были изжога — у 30 (100%) и отрыжка — у 23 (76,7%), а также имели место загрудинная боль — у 5 (16,7%), дисфагия — у 2 (6,7%) и срыгивание — у 3 (10%) пациентов. Внепищеводные проявления ГЭРБ среди исследованных пациентов не отмечались. Из сопутствующих диспепсических симптомов выявлялись чувство быстрого насыщения после приема пищи — у 17 (56,7%), тяжесть в эпигастрии после еды — у 18 (60%), различной степени выра-

Таблица 2

Частота выявления симптомов ГЭРБ и диспепсических проявлений у исследуемых больных						
Симптом	1-й день (n = 30)		14-й день (n = 30)		28-й день (n = 30)	
	n	%	n	%	n	%
Номер графы	1		2		3	
Симптомы НЭРБ						
Изжога	30 ^{2, 3}	100	181	60	8 ¹	26,70
Загрудинная боль	5	16,7	2	6,7	2	6,7
Отрыжка	23 ^{2, 3}	76,7	13 ¹	43,3	6 ¹	20
Дисфагия	2	6,7	1	3,3	1	3,3
Срыгивание	3	10	3	10	2	6,7
Симптомы функциональной диспепсии						
Чувство быстрого насыщения после приема пищи	17 ^{2, 3}	56,7	2 ¹	6,7	1 ¹	3,3
Тяжесть в эпигастрии после еды	18 ^{2, 3}	60	3 ¹	10	2 ¹	6,7
Горечь во рту	2	6,7	0	0	0	0
Симптомы кишечной диспепсии						
Метеоризм	26 ^{2, 3}	86,7	5 ¹	16,7	4 ¹	13,3
Запор	4	13,3	2	6,7	1	3,3
Диарея	4	13,3	2	6,7	0	0

Примечание: в данной и последующих таблицах верхний индекс обозначает номера граф, различия результатов которых статистически достоверны.

женности метеоризм — у 26 (86,7%), горечь во рту — у 2 (6,7%), запоры — у 4 (13,3%), диарея — у 4 (13,3%) пациентов (табл. 2).

При оценке выраженности симптомов ГЭРБ по 15-балльной шкале установлено, что до начала лечения данный показатель составил для изжоги $9,47 \pm 2,13$, загрудинной боли — $4,83 \pm 1,93$, отрыжки — $7,5 \pm 2,43$, дисфагии — $4,37 \pm 1,45$, срыгивания — $4,57 \pm 1,74$ балла (табл. 3).

К 14-му дню терапии было выявлено существенное снижение частоты выявления изжоги и отрыжки, а также таких диспепсических симптомов, как чувство быстрого насыщения после приема пищи, тяжесть в эпигастрии после еды, метеоризм (табл. 2). Степень выраженности оставшихся симптомов, особенно изжоги и отрыжки, существенно снизилась (табл. 3).

К окончанию лечения было обнаружено достоверное снижение частоты выявления симптомов ГЭРБ — изжоги и отрыжки, а также диспепсических нарушений — чувство быстрого насыщения после приема пищи, тяжесть в эпигастрии после еды, метеоризм. Кроме того, на фоне проводимой терапии препаратом Пепсан-Р отмечена нормализация стула у 3 из 4 пациентов с запором и у всех — с диареей. К этому сроку установлено достоверное снижение степени тяжести оставшихся симптомов НЭРБ: изжоги как по сравнению с 1-м днем терапии, так и с промежуточным этапом оценки (на 14-й день от начала терапии) и отрыжки по сравнению с началом лечения.

К окончанию терапии практически у всех пациентов отмечено существенное улучшение большинства показателей качества жизни (табл. 4). Так, отмечено значительное увеличение показателей оценки качества жизни по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику SF-36 — общего состояния здоровья, физического функционирования, влияния физического состояния на ролевое функционирование, интенсивности боли и жизнеспособности. Вместе с тем показатели социального функционирования и самооценка психического здоровья к окончанию лечения существенно не изменились.

Оценка эффективности терапии препаратом Пепсан-Р. На 14-й день лечения клиническая ремиссия НЭРБ была достигнута у 7 (23,3%), улучшение — у 19 (63,3%), отсутствие эффекта — у 4 (13,3%) пациентов. К окончанию терапии клиническая ремиссия имела место у 16 (53,3%), улучшение — у 6 (20%), отсутствие эффекта — у 8 (26,7%) пациентов (рис. 1).

При анализе дневников пациентов оказалось, что очень хорошая переносимость лечения была у 29 (96,7%), удовлетворительная — у 1 (3,3%) пациента. Оценка безопасности проводимой курсовой терапии НЭРБ препаратом Пепсан-Р выявила нежелательное явление на 12-й день лечения у 1 (3,3%) пациента, проявлявшееся легкой тошнотой, рвотой, не потребовавшими прекращения приема препарата и терапии для купирования нежелательного явления. Все остальные пациенты перенесли весь курс терапии без нежелательных явлений.

Обсуждение

Согласно заключению Всемирного конгресса гастроэнтерологов, состоявшегося в Лос-Анджелесе в 2002 г., к НЭРБ принято относить

Выраженность симптомов ГЭРБ в баллах у исследуемых больных

Таблица 3

Симптом	1-й день (n = 30)	14-й день (n = 30)	28-й день (n = 30)
Номер графы	1	2	3
Изжога	$9,47 \pm 2,13^{2, 3}$	$6,93 \pm 2,71^{1, 3}$	$5,5 \pm 2,01^{1, 2}$
Загрудинная боль	$4,83 \pm 1,93$	$4,27 \pm 1,02$	$4,27 \pm 1,02$
Отрыжка	$7,5 \pm 2,43^{2, 3}$	$5,7 \pm 2,091$	$4,8 \pm 1,63^1$
Дисфагия	$4,37 \pm 1,45$	$4,23 \pm 1,28$	$4,13 \pm 0,73$
Срыгивание	$4,57 \pm 1,74$	$4,47 \pm 1,46$	$4,27 \pm 1,02$

вариант заболевания, при котором имеют место клинические проявления, свойственные гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при отсутствии отчетливых повреждений СО пищевода (эрозий, язв, пищевода Барретта). НЭРБ является наиболее распространенной клинико-эндоскопической формой, которая выявляется более чем у 60% пациентов с ГЭРБ. При этом у значительной части пациентов с НЭРБ отмечаются серьезные трудности с подбором адекватной терапии, способной купировать выраженные клинические проявления заболевания. У ряда пациентов отмечается резистентность к кислотосупрессивной терапии, которая может быть связана с превалированием в механизмах формирования клинической симптоматики других (некислотных) факторов.

Кислотосупрессия с использованием ИПП не всегда целесообразна у детей, в период беременности, при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и других лимитирующих факторов. Гипохлоргидрия, развивающаяся при длительном использовании ИПП, приводит к блокаде активизации пепсиногена в пепсин. В результате нарушается начальный этап переваривания белков, что затрудняет дальнейший процесс протеолиза в двенадцатиперстной кишке. Субстраты с неразрушенными пептидными связями не всасываются и могут служить питательной средой для кишечных бактерий, что способствует формированию избыточного бактериального роста в кишечнике с развитием метеоризма, диареи и т.д. Кроме того, было показано, что длительное подавление выработки соляной кислоты оказывает отрицательное влияние не только на желудочную фазу пищеварения, но и способствует развитию гиперплазии париетальных и гистаминпродуцирующих клеток APUD-системы и как следствие гипергастринемии [7].

В генезе развития симптоматики ГЭРБ определенную роль играет воздействие на рецепторы СО пищевода медиаторов воспаления и свободных радикалов, образующихся в ответ на кислотные ГЭР, что делает востребованным использование препаратов, обладающих помимо антисекреторного противовоспалительным и антиоксидантным эффектами. Именно такие свойства присущи препарату Пепсан-Р, в состав которого входит гвайазулен, который оказывает выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие, а также усиливает регенеративные процессы в СО. Кроме того, благодаря ингибиру-

Показатели качества жизни по данным опросника SF-36 и ВАШ у исследуемых больных

Таблица 4

Показатель	1-й день (n = 30)	28-й день (n = 30)	p
Общее состояние здоровья	$44,3 \pm 8,44$	$46,93 \pm 5,61$	$< 0,05$
Физическое функционирование	$75,33 \pm 21,29$	$89,67 \pm 17,12$	$< 0,05$
Влияние физического состояния на ролевое функционирование	$63,33 \pm 37,56$	$93,33 \pm 20,69$	$< 0,05$
Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование	$65,73 \pm 38,55$	$95,6 \pm 14,33$	$< 0,05$
Социальное функционирование	$44,83 \pm 8,38$	$45,5 \pm 11,58$	$> 0,05$
Интенсивность боли	$88,37 \pm 15,73$	$93,77 \pm 14,64$	$< 0,05$
Жизнеспособность	$57,83 \pm 10,4$	$64,17 \pm 11,82$	$< 0,05$
Самооценка психического здоровья	$64,07 \pm 12,07$	$67,07 \pm 10,44$	$> 0,05$
ВАШ — Визуально-аналоговая шкала (мм)	$27,67 \pm 8,80$	$51,53 \pm 12,15$	$< 0,05$

Примечание: p — достоверность различий показателей.

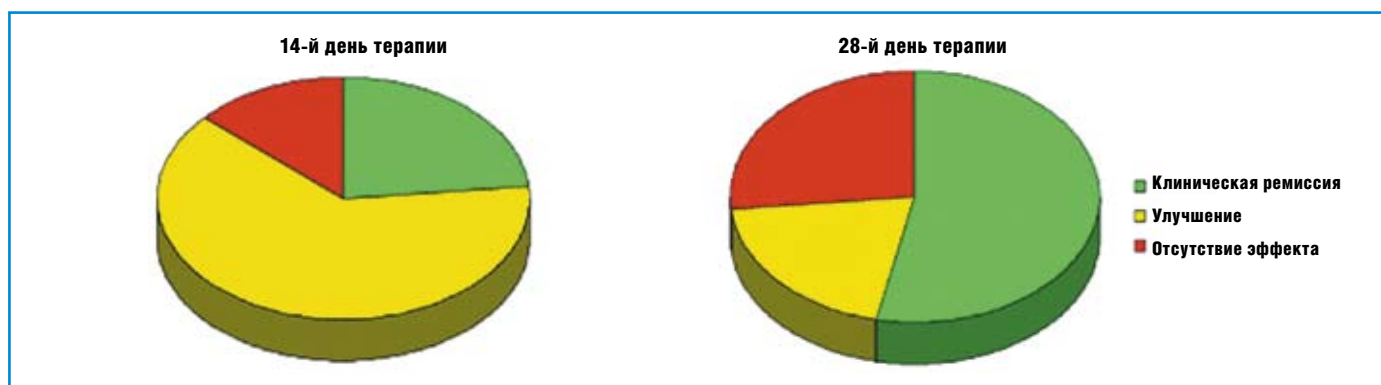


Рис. Эффективность терапии НЭРБ препаратом Пепсан-Р

щему эффекту на освобождение гистамина из мастоцитов СО желудка Пепсан-Р, вероятно, способен тормозить кислотную секрецию [6].

Результаты собственных исследований показали значительное снижение частоты выявления и выраженности симптомов, а также улучшение качества жизни пациентов с НЭРБ на фоне четырехнедельной терапии препаратом Пепсан-Р. Недостаточная эффективность курсовой терапии препаратом Пепсан-Р у некоторых больных может объясняться как наличием органических изменений в области эзофагогастрального перехода (скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), создающих предпосылки для сохранения гастроэзофагеальных рефлюксов, так и воздействием других факторов патогенеза ГЭРБ, способствующих сохранению симптоматики заболевания.

Одним из факторов, способствующих возникновению ГЭР, является связанное с наличием метеоризма повышение давления в просвете желудка и кишечника, вследствие чего нарушается клиренс пищевода и увеличивается время воздействия агрессивных факторов на СО пищевода [8]. В то же время частота выявления диспепсических нарушений, включая метеоризм, при ГЭРБ в современной литературе практически не освещена. Согласно результатам собственных исследований у 86,7% из обследованных нами пациентов с НЭРБ был выявлен различной степени выраженности метеоризм. Известно, что наличие в просвете желудка и кишечника жидкого содержимого с высоким поверхностным натяжением и избыточного количества газов приводит к образованию большого количества пузырьков газа («пены»). Это сопровождается растяжением полого органа со значительным повышением внутриорганного давления, нарушением эвакуации химуса в нижележащие отделы пищеварительного тракта, появлением ретроградных забросов (рефлюксов) и формированием болевого абдоминального синдрома.

В нашем исследовании отмечено значительное снижение частоты выявления метеоризма (до 13,3%) на фоне четырехнедельного курса лечения Пепсаном-Р одновременно с купированием симптоматики НЭРБ. По-видимому, это связано с тем, что Пепсан-Р содержит в своем составе диметикон, механизм действия которого основан на снижении поверхностного натяжения пузырьков газа в кишечнике. Эти пузырьки разрываются, и газ, находящийся в них, высвобождается, после чего всасывается или выводится естественным путем, что приводит к уменьшению внутрижелудочного и внутрикишечного давления, купированию болевого синдрома и восстановлению нормальной эвакуации содержимого желудочно-кишечного тракта.

Нередко у больных ГЭРБ имеет место сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. По литературным данным в 46–58% случаев у больных НЭРБ отмечаются клинические симптомы, ассоциированные с нарушением моторики верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки) — чувство раннего насыщения, тяжести, растяжения и переполнения в подложечной области, тошнота [9]. У наблюдаемых нами больных симптомы функциональной

диспепсии были обнаружены в 60% случаев. На фоне проводимой терапии препаратом Пепсан-Р отмечено существенное снижение частоты выявления сопутствующих симптомов функциональной диспепсии.

Выводы

1. Проведение четырехнедельного курса терапии препаратом Пепсан-Р в виде геля больным НЭРБ достоверно снижает частоту выявления и выраженность основных симптомов заболевания — изжоги и отрыжки.
2. На фоне четырехнедельного курса терапии препаратом Пепсан-Р в виде геля у большинства пациентов отмечается купирование симптомов желудочной и кишечной диспепсии — метеоризма, чувства быстрого насыщения, тяжести в эпигастрии после еды.
3. Установлена хорошая переносимость четырехнедельного курса терапии препаратом Пепсан-Р у больных НЭРБ. Побочные реакции в виде легкой тошноты, рвоты наблюдались у одного пациента, принимавшего препарат.
4. Препарат Пепсан-Р может быть успешно использован как в монотерапии, так и в комплексной терапии больных НЭРБ, в том числе и с наличием симптомов функциональной желудочной и кишечной диспепсии. ■

Литература

1. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века // Лечащий Врач. 2004; 4: 10–14.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 1900–1920.
3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Тер. архив. 2011; 1: 45–50.
4. Falk G.W., Richter J.E. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus // Endoscopy. 1998; 30: 61–72.
5. Fass R., Tougas G. Functional heartburn — the stimulus, the pain and the brain // Gut. 2002; 51: 885–892.
6. Kourounakis A.P., Rejka E.A., Kourounakis P.N. Antioxidant activity of guaiaculene and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats // J. Pharm Pharmacol. 1997; 49 (9): 938–942.
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. На чем основываются перспективы использования Гевискона — нового для России альгинатсодержащего препарата — в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения // Эксп. клин. гастроэнтерол. 2007. 4: 41–46.
8. Poynard T. Relapse rate of patients after healing of oesophagitis a prospective study of alginate as self-care treatment for 6 months // Aliment. Pharmacol. Ther. 1993. 7: 385–392.
9. Dimenas E. Methodological aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases // Scand. J. Gastroenterol. 1993. 28 (199): 18–21.

ГВАЙАЗУЛЕН И ДИМЕТИКОН
ПЕПСАН-Р гель / капсулы
для приема внутрь

БЫСТРО

&

ЭФФЕКТИВНО

КУПИРУЕТ:

- гастралгию
- ГЭРБ
- изжогу

1 КАПСУЛА —
2-3 РАЗА В ДЕНЬ

1-2 ПАКЕТИКА САШЕ —
2-3 РАЗА В ДЕНЬ

ПЕПСАН — ГАСТРОПРОТЕКТОР,
СНИМАЕТ ВОСПАЛЕНИЕ И ЗАЩИЩАЕТ
СЛИЗИСТУЮ ЖЕЛУДКА!



ООО "МАЙОЛИ СПИНДЛЕР"

Тел.: +7(499) 579-83-03, info@mayoly-spindler.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РУ гель № ЛС - 002632 от 29.12.2011
РУ капсулы № ЛС - 002631 от 14.10.2011

РосФарм

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	11.09–06.11	2 мес
Гинекология детей и подростков	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, педиатры	07.09–20.09	0,5 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.09–29.10	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Терапевты	13.09–24.10	1,5 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	07.09–01.11	2 мес
Современные вопросы ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.09–01.10	1 мес
Фитотерапия с основами ароматерапии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.09–07.11	2 мес
Вопросы клинической эндокринологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	20.09–31.10	1,5 мес
Кардиология	МГМСУ, кафедра кардиологии ФПДО, Москва	Кардиологи	06.09–31.10	2 мес
Неврогенные головные боли и болевые синдромы лица	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Врачи лечебного профиля, неврологи	03.09–29.09	1 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебного профиля	10.09–06.10	1 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра терапии № 2 ФПДО, Москва	Терапевты	10.09–03.11	2 мес
Стратегия лечения и профилактики высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в первичном звене здравоохранения	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2 л/ф, Москва	Врачи лечебного профиля	03.09–27.10	2 мес
Вопросы клинической эндокринологии	МГМСУ, кафедра эндокринологии и диабетологии л/ф, Москва	Терапевты, эндокринологи	17.09–27.10	1,5 мес
Актуальные вопросы гастроэнтерологии детского возраста	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии, Москва	Педиатры, гастроэнтерологи	17.09–12.10	1 мес
Кардиология	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	03.09–12.10	1,5 мес
Гастроэнтерология	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пропедевтики детских болезней, Москва	Гастроэнтерологи	10.09–19.10	1,5 мес
Терапия	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра терапии и семейной медицины, Москва	Терапевты	10.09–05.10	1 мес
Болезни кожи у детей	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи, педиатры	18.09–01.10	0,5 мес
Клиническая электрокардиография и другие инвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (с освоением методов суточного мониторирования ЭКГ и АД)	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи, терапевты	14.09–11.10	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.09–29.09	1 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	03.09–29.09	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии и подростковой медицины, Москва	Терапевты	05.09–02.10	1 мес

Есть только одна ВИАГРА®

ВИАГРА® обеспечивает
максимальную, 4-ю степень
твердости эрекции, независимо
от исходного уровня ЭД



Твердая уверенность
в успехе

Реклама

www.get-hard.ru

Торговое название лекарственного средства: ВИАГРА®. Международное непатентованное название: силденафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: силденафила цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг силденафила). Фармакологические свойства: силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). Показания к применению: лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Безопасность и эффективность препарата ВИАГРА® при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. По зарегистрированному показанию препарат ВИАГРА® не предназначен для применения у детей до 18 лет. По зарегистрированному показанию препарат ВИАГРА® не предназначен для применения у женщин. С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони). Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением. Обострение язвенной болезни. Наследственный пигментный ретинит. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД >170/100 мм рт. ст.) или гипотония (АД <90/50 мм рт. ст.). Способ применения и дозы: внутрь, рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения — один раз в сутки. При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (КК 30-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК <30 мл/мин) — дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата ВИАГРА® следует снизить до 25 мг. Побочное действие: обычно побочные эффекты препарата ВИАГРА® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, вазодилатация («приливы» крови к коже лица), частые побочные эффекты: головокружение, изменение зрения (затуманненное зрение, изменение чувствительности к свету), хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков). Нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще. Особые указания: препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна. Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобрена Росздравнадзором от 12.08.09, с изменениями от 11.02.10 и 30.06.11). Mulhall J.P. et al. Urology 2006; 68 (suppl 3A): 17-25; Kadioglu A. et al. J Sex Med 2008; 5: 726-734; Mulhall J.P. et al. J Sex Med 2007; 4: 448-464. © Зарегистрированная торговая марка «Пфайзер Инк.», США. Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн»: 1231100, г. Москва, Пресненская наб., 10. Тел.: (495) 287-50-00. ВИА-12



ВИАГРА®
(силденафила цитрат) таблетки



ПРЕДИЗИН®

триметазидин



*Восстанавливая
самое дорогое!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru